

**Studien über Thrombocytenagglutination und
Thrombocytenagglutinations-Tendenz**

Elfriede Schweighart

1957

Druck: **ANNELIESE SCHUBERT** - München 5, Corneliusstr. 21 - Tel. 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555403_0039

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

STUDIEN ÜBER THROMBOCYTENAGGLUTINATION UND
THROMBOCYTENAGGLUTINATIONS-TENDENZ

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elfriede Schweighart
geb. Pachtner
aus München

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. R. MARX
Correferent: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. W. BICKENBACH

Tag der mündlichen Prüfung: 25. JUNI 1957



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
Einleitung	5
I. Zur Methodik der Erfassung der Agglutinationsbereitschaft der menschlichen Thrombocyten	7
A. Überprüfung des sogenannten Thrombocytenagglutinogramms nach B. Rovatti im Kapillar-, Nativ- venenblut und Inhibitorblut	7
B. Untersuchungen an Gesunden und Patienten mittels Thrombocytenagglutinogrammverfahren nach B. Rovatti	9
1. Normalfälle	9
2. Gravide	10
3. Patienten ohne Blutkrankheiten im engeren Sinne	11
4. Thrombosefälle	12
5. Hämorrhagische Diathesen	13
II. Beitrag zur Casuistik einiger hereditärer, hämorrhagischer Diathesen	23
III. Untersuchungen über α -Heparin und Heparinoide bezüglich ihrer Einwirkung auf die Thrombocytenzahl und die Agglutinationsbereitschaft	46
A. Verwendete Methoden (Agglutinogrammverfahren, Zählung der Thrombocyten im Phasenkontrastmikroskop, spezieller Zentrifugiertest zur Erfassung der Agglutinationsbereitschaft der Thrombocyten).	46
B. Ergebnisse mit diesen Verfahren (In vivo Versuche mit: Elheparin, Thrombocid, Thrombophob, Dextransulfat und Laevansulfat, α -Heparin. In vitro Versuche mit α -Heparin und Heparinoiden)	47
IV. Studien über Thrombocytenagglutination während der Entstehung der Blutthrombokinasen im Test nach Biggs-MacFarlane	66
V. Studien zur Frage der Beeinflussung der Agglutinationsbereitschaft durch Sequestren in vivo beim Kaninchen	67
Zusammenfassung	71
Literaturverzeichnis	73

EINLEITUNG

Unter Agglutination versteht man die Eigenschaft der Thrombocyten, untereinander festere, meist irreversible Verbindungen einzugehen. Das lockere, im Prinzip reversible Aneinanderkleben bezeichnet man als Agglomeration. Bei dem Zusammenballen und dem Festkleben der Plättchen aneinander spielen ihre Fähigkeit zur Pseudopodienbildung, bestimmte Ladungsverhältnisse der Oberfläche, die Leibesoberfläche, sowie Eigenschaften des Plasmas eine Rolle. Unter "Konglutination" versteht man das Aneinanderkleben von Zellen (Thrombozyten), die an ihrer Oberfläche eine polymere Substanz adsorbiert tragen (und dadurch agglutinationsbereiter geworden sind) unter der Einwirkung einer 2. höherpolymeren Substanz z. B. Gewebsthrombokinasen.

JÜRGENS und BRAUNSTEINER (1) behaupten, daß die Agglutination der Thrombocyten vom Fibrinogen (Profibrin = Agglutinin der Thrombocyten) nicht abhängig ist wie APITZ seinerzeit festgestellt hatte. Als Beweis dient ihnen der elektronenoptische Nachweis einer normal verlaufenden Thrombocytenagglutination bei Afibrinogenämien.

Auf Grund seiner Studien über Thrombocytenagglutination kam MARX (2) zu der Ansicht, daß es verschiedene Arten von Thrombocytenagglutinationen gibt, und zwar völlig gerinnungsunabhängige Formen, und daneben eine "Präcoagulationsagglutination", welche aber möglicherweise nur ein in vitro Phänomen im Plasma bei Dunkelfeldbeobachtung darstellt, wobei die Profibrinfibrillen später zu sehen sind als die zusammengedrängten Thrombocyten, (da bei der Testanordnung die Füllung der roten und weißen Blutkörperchen fehlt).

Er unterscheidet, abgesehen von der "Immuno-Agglutination" bei Antikörpern, folgende Agglutinationsarten:

1. Agglutination mit Pseudopodienverfilzung bzw. Verklebung.
2. Agglutination anscheinend durch elektrische Entladungsvorgänge ohne wesentliche Pseudopodienbildung der Thrombocyten (z. B. unter der Einwirkung von Heparinen und Heparinoiden im Citratplasma).
3. Agglutination durch vorwiegend chemische und physikalische Zustandsänderungen der Thrombocyten (und des Suspensionsmilieus) teils ohne, teils mit einer Pseudopodienbildung (unter der Einwirkung von

Plasmaalterung in vitro, ferner von Polymeren und Toxinen).

4. Agglutination durch Vorstufen des Fibrins ("aktiviertes Fibrinogen") ("Präcoagulationsagglutination"), in vitro oder auch bei der Thrombokinasintoxication in vivo.

Ein möglicherweise für die Agglutination der Thrombocyten bedeutungsvoller Faktor, der sogenannte "clottable factor", von WARE, FAHEY und SEEGER (3) soll hier noch erwähnt werden. Dabei handelt es sich (nach WARE und dessen Mitarbeiter) um eine Substanz, die von gewaschenen Thrombocyten in die Flüssigkeit abgegeben wird und die unter Thrombinzusatz ähnlich wie Fibrinogen gerinnt, sich in ihren Eigenschaften aber wesentlich vom Fibrinogen unterscheidet. - Gibt man zu den gewaschenen Thrombocyten Thrombin, so soll die Agglutination unterbleiben.

Wenn auch die Agglutinationsphänomene ursächlich noch nicht hinreichend geklärt sind, so scheint doch eine wichtige Aufgabe der Agglutination darin zu bestehen, daß durch die mit der Agglutination der Thrombocyten verbundene Lysis ihrer Struktur Inhaltstoffe frei werden, die die Blutgerinnung wesentlich beschleunigen. Unter anderem zeigte Jürgens, daß agglutinierte Thrombocyten ein plättchenfreies Gerinnungssystem erheblich schneller gerinnen lassen können als nicht agglutinierte Thrombocyten.

Da die Agglutination eine bedeutsame Eigenschaft der 3. Zellelemente des Blutes darstellt, (hinsichtlich der Blutstillung, der Thrombose- und Emboliegenese und bestimmten Bluterkrankungen), ist es verständlich, dass sich experimentelle Arbeiten hauptsächlich mit diesem Phänomen befassen.

I. Zur Methodik der Erfassung der Agglutinationsbereitschaft der menschlichen Thrombocyten

A. Überprüfung des sogenannten Thrombocytenagglutinogramms nach B. ROVATTI im Kapillar-Nativvenenblut und Inhibitorblut

Agglutinogrammverfahren nach B. ROVATTI:

Auf einem optimal gereinigten Objektträger wird mit Hilfe eines geschliffenen Deckgläschens ein gleichmäßig dünner Ausstrich angefertigt. Der Blutropfen muß sofort nach Entnahme aus dem Ohrläppchen oder der Kanüle ausgestrichen werden. Das luftgetrocknete Präparat wird mit der May-Grünwald-Giemsa Lösung (MERCK) wie folgt gefärbt:

- 3 min. May-Grünwald-Lösung
- 1 min. mit Aqua bidest. überschichten, dann abgießen
- 18 min. reichlich Giemsa-Lösung (= 3 Tropfen auf
2 ccm Aqua bidest.)
- dann mit Aqua dest. gründlich nachspülen.

Um die Thrombocyten intensiver zu färben, empfiehlt es sich, die Giemsalösung 30 Minuten auf dem Ausstrich zu belassen. - Das fertige Präparat wird mit Ölimmersion eingestellt und die Thrombocytenagglutination nach ROVATTI ausgezählt; es werden auf 100 einzeln liegende Thrombocyten, die zu 2, 3, 4, 5 > 5 liegenden Thrombocytenagglutinate gezählt.

Reinigung der Objektträger:

1. 18 Std. in 40 % NaOH
2. 1/2 " in Chromschwefelsäure
3. 1/4 " unter fließendem Leitungswasser abspülen
4. 1/4 " in Aqua dest. kochen
5. 1 " in Alkohol-Äther (3:1) legen
6. Abspülen mit Aqua dest.
7. Mit sauberem Leinenläppchen trocknen

Agglutinogramme:

Nach der oben angegebenen Technik von ROVATTI ließ sich an Hand von 20 persönlich überprüften Normalfällen folgendes aussagen:
Die Agglutinationstendenz des Kapillarblutes, welches regelmäßig durch

einen kräftigen Federstich (Hämostilet) in das mit Alkohol gereinigte Ohrflüppchen gewonnen wurde, ist, verglichen mit den übrigen Blutarten, eindeutig am stärksten. Das Agglutinogramm des Kapillarblutes weist zu 100 Einzelliegern 27 zu 2, 12 zu 3, und je 7 zu 4, 5, 5 liegenden Thrombocyten auf.

Mittelwert: 100 : 27 : 12 : 7 : 7 : 7
 Schwankungsbreite: 100 : 18-35 : 6-15 : 3-12 : 2-11 : 1-10

Das Venenblut, das aus einer dicken Kanüle rasch tropfen muß, zeigt im Vergleich mit dem Kapillarblut eine wesentlich geringere Agglutination.

Mittelwert: 100 : 10 : 3 : 1 : 1 : 1
 Schwankungsbreite: 100 : 5-14 : 1-6 : 0-2 : 0-2 : 0-3

Außerdem untersuchten wir die Agglutination mit verschiedenen Inhibitoren. Dabei wurde der Inhibitor in einer Spritze vorgelegt und mit Nativvenenblut verdünnt. Daran schloß sich das gleiche Ausstrichverfahren nach ROVATTI.

Für Oxalatblut in der Verdünnung 1 ad 10 (1 ccm einer 1,34 %igen Natriumoxalatlösung ad 10 ccm mit Nativvenenblut verdünnt) ergab sich

Mittelwert: 100 : 13 : 5 : 2 : 2 : 1
 Schwankungsbreite: 100 : 6-17 : 3-8 : 1-4 : 1-3 : 1-3

also eine etwas stärkere Agglutination als das Venenblut aufwies.

Citratblut 1 ad 5 (1 ccm einer 3,8 %igen Natrium citricum-Lösung ad 5 ccm mit Nativvenenblut verdünnt) zeigte eine sehr geringe Agglutinationstendenz:

Mittelwert: 100 : 3
 Schwankungsbreite: 100 : 0-7

Im Sequestrenblut 1 ad 5 (200 mg %igen Sequestrenlösung) waren überhaupt keine Agglutinate mehr zu finden!

100 : -

B. Untersuchungen an Gesunden und Patienten mittels Thrombo-
cytenagglutinogrammverfahren nach B. ROVATTI

- I. Gruppe: 13 normale Fälle
 II. Gruppe: 3 gravide Patientinnen
 III. Gruppe: 14 Patienten ohne Blutkrankheiten im engeren Sinne
 IV. Gruppe: 5 Fälle mit Thrombosen, teils unter Antikoagulans-
 therapie
 V. Gruppe: 37 Fälle mit verschiedenen hämorrhagischen Diathesen.

Abkürzungen:

K = Kapillarblut
 V = Venenblut
 C = Citratblut
 S = Sequestrenblut
 O = Oxalatblut

1. Agglutinogramme der Normalfälle

1.) Herr F.	K: 100 : 31 : 12 : 10 : 7 : 7 V: 100 : 8 : 1 : 1 : 1 : 2 C: 100 : 7
2.) Herr F.M.	K: 100 : 31 : 15 : 5 : 5 : 9 V: 100 : 5 C: 100 : 2
3.) Herr K.R.	K: 100 : 32 : 13 : 12 : 11 : 10 V: 100 : 9 : 4 : 1 : 1 : 1 C: 100 : 3
4.) Herr E.W.	K: 100 : 27 : 8 : 7 : 3 : 4 V: 100 : 10 : 1 : - : - : 1 C: 100 : 3 : 1
5.) Fräulein E.S.	K: 100 : 29 : 15 : 9 : 14 : 9 V: 100 : 8 : 5 : 1 : 1 : C: 100 : 5 : 1

6.) Herr A.S.	K: 100 : 30 : 9 : 8 : 7 V: 100 : 14 : 3 : 1 : 2 : 1 C: 100 : 5 : 3
7.) Herr A.B.	K: 100 : 18 : 8 : 4 : - : 1 V: 100 : 14 : 1 : 1 : 2 : 1 C: 100 : 2
8.) Herr Tr.	K: 100 : 28 : 6 : 3 : 2 : 4 V: 100 : 9 : 4 : 1 : 1 C: 100 : 2
9.) Herr P.C.	K: 100 : 28 : 12 : 6 : 5 : 11 V: 100 : 5 : 3 : - : 2 : 3 C: 100 : 3
10.) Frau H.S.	K: 100 : 35 : 22 : 9 : 7 : 8 V: 100 : 8 : 4 : 2 : 1 C: 100 : 3
11.) Herr R.S.	K: 100 : 33 : 15 : 5 : 4 : 5 V: 100 : 13 : 3 : 1 : 1 : 1 C: 100 : 3 : 1
12.) Fräulein U.R.	K: 100 : 25 : 13 : 8 : 7 : 9 V: 100 : 7 : 11 : 1 C: 100 : 2 O: 100 : 16 : 4 : 1 : 1 : 1
13.) Frau Ke.	K: 100 : 24 : 12 : 8 : 7 : 4 V: 100 : 14 : 6 : 1 : 1 : 1 C: 100 : 1

2. Agglutinogramme von Graviden

1.) Frau B. Anämie	K: 100 : 23 : 11 : 11 : 4 : 10 V: 100 : 7 : 1
2.) Frau H.	K: V: 100 : 8 : 8 : 1 : 1 : 1 C: 100 : 2

3.) Frau Ko.	K: 100 : 20 : 11 : 5 : 4 : 4
Schwangerschafts-	V: 100 : 5 : 2 : 1 : - : 2
anämie	C: 100 : 2
Thrombopenie 138000	O: 100 : 5 : 4 : - : - : 1

3. Agglutinogramme von Patienten ohne Blutkrankheiten im engeren Sinne

1.) Frau A.Sch.205/15	K: 100 : 22 : 10 : 3 : 1 : 1
29.IX.53, Gallen-	V: 100 : 4 : 1
koliken Verdacht auf	C: 100 : 1
Neoplasma	
2.) Frau M.R. 205/11	K: 100 : 20 : 10 : 4 : 5 : 4
28.11.55	V: 100 : 8 : 1
Anämie bei Tumor	C: 100 : 4
3.) Frau L.E. 205/1	K: 100 : 27 : 8 : 7 : 5 : 10
27.11.55	V: 100 : 8 : 1
Pleuritis sicca	C: 100 : 5
4.) Frau F. -29.11.55	K: 100 : 28 : 12 : 8 : 5 : 6
Verdacht auf häm.	V: 100 : 18 : 7 : 6 : 6 : 6
vasogen Diathese	C: 100 : 3
(Soulie) Leukopla-	
kien; Nasenbluten;	
Kapillarfragilität	
5.) R.K. 13 Jahre	K: 100 : 24 : 15 : 8 : 8 : 6
29.11.55	V: 100 : 15 : 4 : 6 : 2 : 3
Hepatopathie	C: 100 : 3 : 1
1 x pathol. Prothrom-	
binzeit	
1 x normale Prothrom-	
binzeit	
6.) Fräulein J.W.	K: 100 : 16 : 5 : 5
5.X.55	V: 100 : 8 : 4 : 2 : 1
Furunkulose	C: 100 : 1

7.) Frau Wa. 12.X.55 Hypertonie	K: 100 : 22 : 12 : 5 : 5 : 4 V: 100 : 13 : 3 : 1 : 1 : 1 C: 100 : 5 O: 100 : 11 : 4 : 1 : 1 : 3
8.) 201/1 - 22.8.55 Asthma bronchiale (unter Megaphen- therapie)	K: 100 : 25 : 17 : 4 : 7 : 7 V: 100 : 14 : 7 : 8 : 7 : 10 C: 100 : 2 : 2 : - : - : 1
9.) Frau Ki. -26.8.55 Bronchitis	K: 100 : 29 : 11 : 9 : 4 : 13 V: 100 : 19 : 7 : 5 : 4 : 2 C: 100 : 2 : - : - : 1
10.) Frau Bau. Varicosis	K: 100 : 33 : 14 : 11 : 10 : 19 V: 100 : 6 C: 100 : 3 : 2 S: 100 : 1
11.) Herr M. -28.10.55 Gastritis	K: 100 : 32 : 20 : 7 : 9 : 10 V: C: 100 : 1 : 1
12.) Herr F. - 28.10.55 Dermatitis herpetif. Duhring	K: 100 : 31 : 14 : 6 : 6 : 5
13.) 203/11 Endocarditis lenta	K: 100 : 19 : 9 : 8 : 5 : 7 C: 100 : 3 : 5 S: 100 : -
14.) Fräulein I. C. 205/ - 22.9.55 Polyarthritits rheumatica	K: 100 : 21 : 2 : 5 : 6 : 5

4. Agglutinogramme der Thrombosefälle

1.) 205/4	K: 100 : 15 : 3 : 1 : 2 V: 100 : 6 : - : 1 C: 100 : -
-----------	---

1 Std. nach Injektion

von Depot-Liquemin V: 100 : 11 : 5 : 1 : 1 : 4

(1 Amp.= 1 ccm) C: 100 : 3

2.) 203/ Frau B.L. K: 100 : 33 : 10 : 8 : 8 : 10

Zustand nach V: 100 : 8 : 2 : - : 1 : 1

Operation einer C: 100 : 3

art. Embolie

am 3.10.55 V: 100 : 16 : 3 : 3 : 1 : 1

C: 100 : 5

3.) 203/1 - 22.8.55 K: 100 : 11 : 6 : 6 : 14 : 20

Thrombophleb. V: 100 : 23 : 10 : 6 : 10 : 13

C: 100 : 9 : 4 : 4 : 2 : 1

S: 100 : 4 : 2

4.) 202/3 Thrombose, V: 100 : 21 : 6 : 4 : 5 : 11

unter Liqueminthera- C: 100 : 4 : 3 : 2 : 1

pie (Depot-Liquemin

tgl. 1 Amp.)

5.) Frau Tr. - Rezid. V: 100 : 31 : 13 : 12 : 8 : 17

Thromb., elephant- C: 100 : 15 : 6 : 4 : 3 : 7

tiasisähnll. Verände-

rung am Bein

5. Ägglutinogramme der Fälle mit hämorrhagischen Diathesen

Hämophilien:

1.) Frau Sch. K: 100 : 19 : 9 : 5 : 5 : 10

-Hämophilie A - V: 100 : 8 : 2 : - : 2 : 2

Anlageträgerin C: 100 : 3 : 1

(Sohn verblutet)

2.) K.H.P., 8 Jahre K: 100 : 21 : 10 : 6 : 8 : 14

Hämophilie A mit V: 100 : 14 : 6 : 4 : 3 : 12

schwerer Arthropat- C: 100 : 3 : 1

hia hämophilica

- 3.) Frau O. K: 100 : 40 : 10 : 5 : 7 : 10
 Graviditas Mens IX V: 100 : 16 : 4 : 1 : 1 : 1
 Hämphilie A-Anla-C: 100 : 5 : - : - : 1
 ge "Teilbluterin" : 100 : 14 : 2 : 2 : mit Riesen thromboc.
 Bruder verblutet
- 5 Tg. post partum: K: 100 : 22 : 5 : 3 : 4 : 4 : 6
 V: 100 : 10 : 1 : 1
 C: 100 : 3 : - : - : 1
- 4.) a) Junge J.H. K: 100 : 20 : 16 : 7 : 4 : 11
 Hämphilie A V: 100 : 14 : 1 : 1 : 1 : 4
 C: 100 : 1
 O: 100 : 16 : 7 : 1 : 3
- b) Großmutter H. V: 100 : 20 : 9 : 6 : 3 : 4
 Hämphilie A- C: 100 : 9 : 3 : 4 : 4 : 3
 Anlageträgerin
- 5.) Junge J. 7 Jahre K: 100 : 25 : 13 : 6 : 5 : 10
 Hämphilie A V: 100 : 24 : 5 : 2 : 2 : 3
 Tz. 280 000 C: 100 : 3 : 1
 O: 100 : 5 : 1 : 1
- 6.) a) Junge J.L. K: 100 : 17 : 8 : 2 : 4 : 4
 Hämphilie A V: 100 : 9 : 5 : 1
 Blutungszeit 1 Std.C: 100 : 3
 Faktor VIII O: 100 : 8 : 4 : 2 : 1
 stark vermindert
 ("Angiohämphilie")
- b) Schwester F.L. K: 100 : 26 : 15 : 11 : 12 : 17
 Hämphilie A V: 100 : 7 : 3
 (starke Epistaxis) C: 100 : 1
 Faktor VIII O: 100 : 19 : 6 : 1 : 1
 vermindert
- c) Mutter L. K: 100 : 20 : 13 : 4 : 4 : 9
- 7.) Mutter Gro. V: 100 : 8 : 2 : 1
 Sohn Hämphilie A

- 8.) Fräulein I. W. K: 100 : 35 : 18 : 12 : 14 : 23
 Christmas-Disease, V: 100 : 5 : 3 : 2 : - : 2
 Albino mit Blutungs- C: 100 : 2
 neigung
- 9.) Herr D. K: 100 : 37 : 17 : 8 : 6 : 3
 Christmas-Disease, V: 100 : 4 : 3
 + Faktor VII Man- C: 100 : 2
 gel bei Hypertonie
- 10.) Frau Gaw. K: 100 : 19 : 4 : 10 : 10 : 15
 Faktor IX-Mangel V: 100 : 7 : 5 : 1
 C: 100 : 3

Agammaglobulinämie:

- 11.) Frau R. K: 100 : 29 : 9 : 6 : 7 : 9
 Mäßige Zahn- V: 100 : 23 : 13 : 7 : 5 : 4
 fleischblutung C: 100 : 3
 O: 100 : 6 : 2 : 1

Chron. Leukopenie:

- 12.) Fräulein L.R. K: 100 : 21 : 7 : 6 : 4 : 2
 Verlängerte Pro- V: 100 : 15 : 4 : 1
 thrombinzeit C: 100 : 2
 Tz. 327 000

Polycythämien:

- 13.) Frau H. K: 100 : 17 : 3 : 3 : 2 : 1
 V: 100 : 10 : 1 : - : 2
 C: 100 : 1 mit pathologischen Formen
 und myeloischer Reaktion des Knochen-
 marks.
- 14.) Herr H. V: 100 : 11 : 4 : 2 : 2 : 1
 C: 100 : -
 P. seit 12 Jahren
 bestehend (diäte-
 tisch eingestellt)

- 15.) Frau G. K: 100 : 26 : 16 : 6 : 5 : 9
 P. mit leukämoider V: 100 : 12 : 4 : 2 : 3
 Reaktion (Myeloc. C: 100 : 3
 + Metamyeloc.) O: 100 : 15 : 11 : 9 : 5 : 6
 Thrombocytenaniso- S: 100 : -
 cytose. Tr: 100 : 4

Leukämien:

- 16.) Fräulein H.M. V: 100 : 2
 Subakute myeloi- C: 100 : -
 sche Leukämie mit
 Thrombopenie (32000),
 Petechien, Nasenblu-
 ten
- 17.) 203/3 K: 100 : 19 : 3 : 1 : 2 : 4
 Promyelocyten- V: 100 : 11 : 3 : 1 : 1
 Leukämie C: 100 : 6 : 1
 O: 100 : 16 : 8 : 2 : 1 : 4
- 18.) Junge B., 16 Jahre V: 100 : -
 Panmyelophthise C: 100 : 1
- 19.) Frau A.H. K: 100 : 14 : 8 : 3 : 2 : 6
 Hypertonie, Throm- V: 100 : 6 : 2 : 1
 bopenie: 115 000; C: 100 : 4 einzelne Riesenformen:
 beginnende myeloi- Länge: 10 1/2
 sche Leukämie Breite: 4

Vasogene, hämorrhagische Diathesen:

- 20.) Fräulein S. S. K: 100 : 26 : 8 : 7 : 5 : 3
 Osler Erkrankung
- 21.) Fräulein U. K: 100 : 17 : 7 : 3 : 2 : 6
 Blutungsneigung V: 100 : 17 : 8 : 2 : 3 : 1
 bei normalem Blut- C: 100 : 1
 befund; vasogene
 hämorrh. Diathese

, Thrombopathien:

- 22.) a) Fräulein L. H., K: 100 : 1 vereinzelt
 16 Jahre V: 100 : 1 Riesenformen
 Thrombopathie C: 100 : -
 Typ Nägeli
- b) Schwester L. I., K: 100 : 3 : 1 mit pathol.
 19 Jahre V: 100 : - Thromboc.
 Thrombopathie C: 100 : - formen
 Typ Nägeli
- c) Junge R. L., V: 100 : 5 : 1 : - : - : 1
 13 Jahre, C: 100 : 2
 Thrombopathie
 Typ Nägeli
- d) Mutter L. K: 100 : 21 : 5 : 3 : 4 : 3
 V: 100 : 2
 C: 100 : 1 mit einzelnen Riesenformen
- 23.) Junge Schl. (Al- V: 100 : 2 mit pathol.
 bino) Thrombo- Thromboc. -
 cytopathie von formen
 Willebrand-Jürgens
- 24.) a) Frau O. Sch. K: 100 : 15 : 7 : 9 : 4 : 3
 Thrombopathie
 von Willebrand-
 Jürgens
- b) S. Sch. K: 100 : 23 : 8 : 8 : 6 : 1
 Thrombopathie V: 100 : 17 : 7 : 4 : 1 : 5
 Willebrand-Jür-
 gens
- 25.) a) Kind V. J. K: 100 : 9 : 2 : 3 : 2 : 2
 Thrombopathie
 mit schwerer
 allergischer
 Diathese (Colitis
 ulcerosa)

- b) Frau Y. (Mutter) K: 100 : 25 : 16 : 5 : 2 : 4
 Thrombopathie ? V: 100 : 7 : 2 : 1 : - : 1
 allergische Diathese
 C: 100 : 3
 (Colitis ulcerosa)
- 26.) 205/2 K: 100 : 33 : 10 : 3 : 3 : 9
 Teleangio-Thrombo-V: 100 : 6
 pathie = (Retrak- C: 100 : 5
 tion pathologisch)
- 27.) Frau v. W. K: 100 : 21 : 6 : 5 : 2 : 4
 Thrombopathie V: 100 : 7 : 2 : 1 : - : 1
 von Willebrand- C: 100 : 3
 Jürgens
- 28.) Fräulein E. A. K: 100 : 37 : 14 : 7 : 8 : 13
 hämorrhag. Diathe- V: 100 : 19 : 10 : 7 : 7 : 13
 se seit Kindheit C: 100 : 4
 (Nasenbluten und
 spontane Hämatome
 der Haut, starke
 Periodenblutung)
 Tz. 296 000
 Thrombopathie mit ver-
 minderter Thrombocyten-
 adhaesivität

Thrombopenien:

- 29.) Frau J. in K, V. und C. nur Einzellieger zu
 Thrombocytenzahl: finden; davon zahlreiche path.
 120 000 Formen
- 30.) Frau Th. Sch. K: 100 : 21 : 10 : 4 : 1 : 1
 Thrombocytopenie V: 100 : 4 : 1
 mit starken spon- C: 100 : - vermehrt
 tan auftretenden S: 100 : - Riesenformen
 Hauthämatomen bei Rheu-
 matismus visceralis
 (komb. Mitralviciu)

- 31.) Frau Ra. K: 100 : 5 mit pathol.
 Idiopathische V: 100 : - Formen
 Thrombopenie C: 100 : -
 17 500 O: 100 : 6 : 4 : 1 : 1
- 32.) Junge O., 13 Jahre V: Riesenformen
 Thrombopenie 8 700 keine Agglutinate
- 33.) Frau St. K: 100 : 21 : 13 : 8 : 8 : 9
 Intermittierende V: 100 : 7 : 1 : 1 : 1 : 1
 Thrombopenie leich- C: 100 : 2
 teren Grades
 Tz. 110 000

Zur Zeit der Untersuchung noch nicht einzuordnende hämorrhagische

Diathesen:

- 34.) Frau E. Fr. K: 100 : 21 : 9 : 8 : 9 : 7
 kein sicherer Blut- V: 100 : 2
 befund C: 100 : 2
 klinisch: Blutungs- Ø: 100 : 1 : 1
 neigung
- 35.) Schwester N.G. K: 100 : 30 : 10 : 7 : 4 : 5
 Anämie; erhöhte C: 100 : 2 : - : 1
 Senkung; erhöhter
 Blutdruck; Nativ-
 blutgerinnungszeit
 verlängert
- 36.) Fräulein B., 16 V: 100 : 1 : 2
 Jahre, - häufiges C: 100 : 2
 Nasenbluten O: 100 : 11 : 5 : - : 2
- 37.) Frau Kl. K: 100 : 31 : 8 : 4 : 6 : 5
 Zahnextraktions- V: 100 : 4 : - : 1
 blutungen seit der C: 100 : 1
 Jugend; ungeklärte O: 100 : 8 : 1 : - : - : 1
 hämorrhagische Dia-
 these.

Von den Agglutinogrammen der letzten Gruppe von Patienten mit hämorrhagischer Diathese erwiesen sich als eindeutig pathologische Fälle:

Nr. 29, Frau J: Eine erhebliche Thrombopenie, die in K, V und C nur einzelliegende Thrombocyten aufwies. Dabei fanden sich zahlreiche pathologische Thrombocytenformen.

Nr. 31, Frau R: Thrombopenie von 17 500 Thrombocyten. Nur im Kapillarblut ließen sich einige Agglutinate zu je 2 Thrombocyten finden. Wie im obigen Fall waren viele pathologische Thrombocytenformen vorhanden.

Nr. 32, Der Junge Ost., 13 Jahre, zeigte klinisch eine hämorrhagische Diathese bei einer Thrombocytopenie von 8 700. Im Agglutinogramm von K, V und C waren keine Agglutinate zu finden. Die Anzahl der Riesenthrombocyten war über die Norm vermehrt.

Nr. 16, Fräulein H.M., 19 Jahre;: Eine myeloische Leukämie mit Thrombocytopenie und resultierender Agglutinationsstörung.

Um zu beweisen, ob es sich bei den vorausgehenden 4 Fällen mit Agglutinationsstörungen um primäre Thrombocytenfunktionsstörungen handelt, oder ob die Agglutinationsunfähigkeit nur ein Ausdruck der meist erheblichen Thrombocytopenie ist, müßten die Thrombocyten eventuell nach der von MORAWITZ und JÜRGENS (5) angegebenen Methode, bei welcher die Plättchen nach einem besonderen Anreicherungsverfahren im hängenden Plasmotropfen beobachtet werden, überprüft werden. Leider hat dieses Verfahren in Nativplasma den Nachteil, Gerinnungswirkungen auf die Agglutination der Thrombocyten nicht sicher auszuschließen.

Nr. 22: Bei den Schwestern H. L. (16 Jahre) und I. L. (19 Jahre) handelt es sich um eine Thrombopathie vom Typ Naegeli mit schwerem klinischen Erscheinungsbild (über welches auf Seite 23 Näheres zu finden ist). Bei beiden kommt eine wesentliche Agglutinationsstörung bei verhältnismäßig normalen Thrombocytenzahlen, aber teilweise pathologischen Thrombocytenformen zutage. Auch bei den Patienten Schl. (Nr. 23) und V.Y. (Nr. 25) lag eine Störung der Agglutination vor.

Um die eventuelle Abhängigkeit dieser Störung von einem im Serum vorhandenen Faktor (hemmender Art oder Mangelfaktor) zu ermitteln, wurde folgender Versuch angestellt: Durch Abzentrifugieren von 5 ccm

Nativvenenblut einer gesunden Person wurde normales Serum gewonnen; auf dieselbe Weise wurde das Serum der Patientin I. L. gewonnen. Im weiteren Verfahren wurde ein Tropfen des jeweils gewonnenen Serums auf das Ohrläppchen der zu überprüfenden Person gebracht, mit einer Feder durchgestochen und darauf sogleich ein Blutausschlag angefertigt.

Dieser Versuch wurde an 3 verschiedenen blutnormalen Personen wiederholt und dabei die Agglutinationstendenz der Thrombocyten sowohl des normalen Falles mit dem eigenen und dem thrombopathiekranken Serum, wie der Thrombopathieerkrankten mit eigenem und normalem Serum untersucht.

1. Versuch, 7.10.55.

Normales Blut von 205/12, Blutgruppe unbekannt.

Agglutinogramme:

K: 100 : 31 : 5 : 4 : 2 : 4

V: 100 : 6 : 3:

O: 100 : 17 : 7 : 4 : 3 : 8

Patientin I. L., Blutgruppe A₁ Rh.

K: 100 : 3 : 1

V: 100 : -

C: 100 : -

Agglutinogramme der normalen Person:

1. mit Eigenserum 100 : 24 : 8 : 6 : 2 : 2

2. mit fremdem thrombopathischen Serum 100 : 23 : 9 : 3 : 2 : 4

Agglutinogramme des thrombopathischen Falles:

1. mit Eigenserum: 100 : 2

2. mit Normalserum: 100 : 10 : 3 : 2

2. Versuch, 11.10.55.

Normales Serum der Blutgruppe 0 Rh.

Von der Patientin wurden ein normaler Kapillarausstrich, sowie 2 Ausstriche mit dem normalen 0 Rh-Serum angefertigt.

K: 100 : 1

mit normalem Serum: 1. 100 : 8 : 1
2. 100 : 5 : 2 : - : 1

3. Versuch, 13.10.55.

Normales Serum der Blutgruppe A₁ Rh (Patientin hat ebenfalls diese Gruppe)

3 Ausstriche der Patientin mit dem normalen Serum zeigen:

1. 100 : 3 : 1
2. 100 : 9 : 3 : 2 : - : 1
3. 100 : 4 : 1

4. Versuch, 10.10.55.

Von der blutnormalen Frau K. wurde ein Kapillarausstrich und ein Ausstrich mit dem Serum unserer thrombopathischen Patientin angefertigt.

K: 100 : 20 : 11 : 5 : 4 : 4

mit krankem Serum: 100 : 18 : 12 : 4 : 5 : 7

Das Ergebnis dieser Versuche zeigt, daß sich die Thrombocytenagglutination des Kapillarblutes der normalen Person durch das Serum der thrombopathischen Patientin, sowie durch das Eigenserum zahlenmäßig nicht ändert. Hingegen erweist sich die Agglutinationstendenz der sehr schlecht agglutinierenden Thrombocyten der Patientin durch das Normalserum geringgradig verbessert, durch das Eigenserum der Patientin nicht. Die Agglutinationszunahme der Thrombopathie-Thrombocyten scheint von den Blutgruppen der Normalseren nicht abhängig zu sein, wie aus obigen Versuchen ersichtlich ist. Auf Grund des Versuchsergebnisses

tates wäre weiter zu schließen, daß dem Serum der Thrombopathie-Patientin ein die Agglutinationstendenz der Thrombocyten mit beeinflussender Faktor mangelt.

Um die Blutungszeit der Stichwunde bei unserer thrombopathischen Patientin abzukürzen, wurde Thrombinpuder auf die Läsionsstelle getupft. Ein dabei mit Thrombinpuder vermischter Blutausstrich zeigt mikroskopisch an den Thrombinklumpchen eine starke Thrombocytenagglutination in Haufen.

II. Beitrag zur Casuistik einiger hereditärer, hämorrhagischer Diathesen

Fall 1:

Patientin I. L.

Familienanamnese: Der Vater der Patientin leidet seit seiner Jugend an häufigem Nasenbluten. Rasierwunden bluten lange nach. Gelenkblutungen oder Blutungen, die ihn zu einem klinischen Aufenthalt gezwungen hätten, traten nicht auf. Der Bruder der Patientin ist 10 Jahre alt und bisher klinisch nicht auffällig geworden (gelegentliches Nasenbluten). Die Schwester hat oft Nasenbluten und blaue Flecken an den Extremitäten; Menorrhagien hat sie bisher noch nicht gehabt.

Eigenanamnese: Die Patientin ist sei ihrem 3. Lebensjahr durch profuses Nasenbluten klinisch auffällig geworden und wurde in der Kinderklinik untersucht. Bei kleinen Verletzungen blutete sie sehr lange nach. Die Menarche im Alter von 13 Jahren dauerte 3 Wochen und führte zu einer sehr starken Anämie. Im Hauner'schen Kinderspital wurde sie mit Transfusionen deswegen behandelt. In den darauffolgenden Jahren waren die Periodenblutungen sehr unregelmäßig, mehrfach kamen sie erst in der Latenz von einigen Monaten. Sie dauerten teils 8-10 Tage, teils bis zu 4 Wochen. Immer war der Blutverlust sehr stark. Mehrfach mußte die Patientin in ausgeblutetem Zustand in die Klinik gebracht werden, besonders im Alter von 14 Jahren, als Genital- und Nasenblutungen gleichzeitig auftraten. Die Patientin hatte nach den Angaben des behandelnden Arztes durchschnittlich einen Hb-Spiegel von etwa 40 %, besuchte aber trotzdem die Oberschule mit gutem Erfolg. Die Patientin hat Ma-

sern, Keuchhusten, Scharlach, Windpocken und Mumps durchgemacht, sonst keine wesentlichen Erkrankungen. Wegen starker Genitalblutungen kommt die Patientin in bedrohlich ausgeblutetem Zustand zur Klinikaufnahme.

Befund am 3.6.54: Leichenblasse Patientin mit vollkommen weißen Lippen und Conjunctiven und einigen kleinfingernagelgroßen Blutungen in der rechten Hüftgegend. Die Patientin ist nur mühsam ansprechbar. Kopf und Hals; Pupillen auf Licht prompt reagierend; Zunge leicht weißlich belegt; keine petechialen Schleimhautblutungen im Mundbereich. Keine Struma.

Thorax: Lunge o.B. Cor nicht vergrößert, keine Geräusche, leise, reine Töne, regelmäßig beschleunigte Aktion.

Abdomen: Leber, Milz nicht vergrößert, keine Abwehrspannung, keine Druckschmerzhaftigkeit. Extremitäten: frei beweglich, keine Schwellungen.

Hämatologischer Befund: Hb 10 % ! Erythrocyten: 1,06; F.I. 0,47; Leucoc. 9 500, leichte Linksverschiebung; Thromboc. 160 000, Plättchenanisocytose, keine blauen Plättchen, vereinzelte Riesenthrombocyten; Plättchen alle einzeln liegend, keine Agglutination. Blutungszeit über 30 Minuten verlängert, abgestoppt durch Thrombinpuder (Candur-Behringwerke).

Nativvenenblutgerinnungszeit: 6 Minuten

Thrombelastogramm: r: 8 Min. (12 Min.) k_1 : 7 Min. (11 Min.)

m_E : 122 (92) am 15.10.54 (2.10.56)

Prothrombinzeit: 21' (verlängert), nach Gaben von Synkavit: 14' (normal);

2 Jahre später wieder pathologisch: 16,5' (K_1 - refraktär geworden)

Serumprothrombin: normal

Faktoren VIII, IX, + X im Biggstest normal

Thrombocytenadhäsivität: 0 - !

Jürgens und Rumpel-Leede: +

Retraktion nach Fonio: Schwer gestört

Hämatologischer Befund der Schwester H. L.

Nativvenenblutgerinnungszeit: 14' (verlängert)

Thrombelastogramm: r: 11' 50"; k_1 : 10'; m_E : 86 am 14.1.55

Prothrombinzeit: 13,5'

Serumprothrombin: 2 x normal; 1 x Grenzwert

Thrombocyten: 226 000

Adhäsivität: 8 % - stark vermindert
 Blutungszeit: 16 Minuten
 Jürgens und Rumpel-Leede: +
 Retraktion nach Fonio: schwer gestört

Verlauf: Bei täglicher Infusion von Citratblut und gleichzeitiger Hostamycintherapie verbesserte sich das Allgemeinbefinden, die Körpertemperatur sinkt zur Norm, und am 4. Tage nach Aufnahme in unsere Klinik ist der Hb-Wert auf 49 % gestiegen. Trotz Infusion von bisher 8 Liter Blut und der Anwendung verschiedener Hämostyptica wie Sangostop, Tachostoptan, Stypturon, dauerten die Blutungen an. Auch ACTH beeinflusste nur die Kapillarfragilität, ohne die Blutung zum Stillstand zu bringen. Nach einer schlecht vertragenen Infusion stiegen die Leucocyten auf 50 000 an, um dann, im Verlauf von 12 Tagen auf 1 800 abzusinken. Ein Anhalt für eine leukämische Reaktion bestand nicht. Unter Cytobionforte und 1 000 000 E Hostamycin täglich besserte sich das weiße Blutbild, das Hb blieb bei 45 %. Nach 40 Tagen Krankenhausaufenthalt kam die Blutung zum Stillstand.

29.7.54. Entlassung.

25.9.54 erneute Einweisung in unsere Klinik, da durch laufenden Blutverlust der Hb-Wert auf 35 % sank. Seit dem letzten Klinikaufenthalt hatte sich die Patientin anfangs gut erholt und an Gewicht zugenommen, doch wies sie bei der Klinikaufnahme wieder entsprechende Blässe und Schwäche auf. Unter täglichen Transfusionen von 500 ccm Blut, sowie unter der Therapie von Cytobion und Pyramidon kam die Blutung nach ca. 3 Wochen zum Stillstand. Das Hb zeigte sich um 45 % stabil. Im Sinne einer verstärkten Hämpoese durch Substitution der körpereigenen Abwehrkräfte durch Antibiotica gaben wir täglich 400 000 E Aquacillin. Durch wöchentlich eine Bluttransfusion zusammen mit der Aquacillin-Cytobion- C-Ferro und Docigramm 1000- Therapie stieg das Hb bis auf 63 %. - Da sich das Allgemeinbefinden der Patientin weiterhin besserte und stabilisierte und der Hb-Wert weiter von selbst auf 70 % anstieg, konnte sie am 3.11.54. entlassen werden.

Am 19.9.55 erneute Klinikaufnahme, da seit 4 Wochen wieder starke Periodenblutung besteht und das Hb bis auf 30 % abgesunken war. Der Hämoglobinwert betrug in der Zeit nach der Entlassung ca. 50 - 60 %, die Patientin fühlte sich in der Zeit relativ wohl; sie will in einem halben Jahr das Abitur machen. Die Patientin erhält innerhalb 8 Tagen 3 Liter Konservenblut. Es treten täglich Temperaturzacken auf, daher

täglich 1 Amp. Hostamycin. Die Periodenblutung sistierte, Hb 87 %. Am 2.10.55 erneute Periodenblutung, die 9 Tage dauerte. Am 13.10.55 wird die Patientin bei gutem Allgemeinbefinden nach Hause entlassen, Hb 65 %. Weitere Überwachung ambulant durch unsere Klinik.

Epikrise: Aus der Anamnese, dem klinischen Befund sowie den speziellen hämatologischen Ergebnissen erweisen sich in der Familie L. Vater und Sohn als leichte Bluter, die beiden Töchter als schwere, und die Mutter normal. Beide Töchter weisen eine erhebliche Agglutinationsstörung der Thrombocyten im Ausstrich, eine schwache bis fehlende Adhäsion der Thrombocyten an Glas (bei normaler bis verminderter Thrombocytenzahl) und eine thrombocytogen bedingte, gestörte Retraktion auf. (MARX und FAHRMAND). Die Prothrombinzeit ist bei H. L. normal, bei Schwester I. L. (mit wesentlich heftigerem klinischen Erscheinungsbild) pathologisch und durch K_1 nicht mehr zu beeinflussen. Die Blutungszeit war bei beiden stark verlängert.

Nach BRAUNSTEINER handelt es sich hier um eine Thrombasthenie mit Störung von Adhäsions- und Agglutinationsfähigkeit. Durch die Agglutinationsstörung findet die primäre mechanische Wundstillung durch den ersten weißen Thrombus nicht statt (verlängerte Blutungszeit). Die eingeschränkte Pseudopodienbildung - elektronenoptischer Nachweis (MARX und KÖPPEL) - bedingt die mangelnde Ausbreitungsfähigkeit der Thrombocyten (= Evolutionsstörung). Ebenso weist die mangelnde Retraktionsfähigkeit auf eine Thrombasthenie hin. - Die Thrombopathie vom Typ Naegeli ist nach BRAUNSTEINER identisch mit einer Thrombasthenie und erfordert keine Abgrenzung gegenüber der GLANZMANNschen Thrombasthenie, da die von Naegeli im Gegensatz zu GLANZMANN gefundene verlängerte Nachblutungszeit sich seither bei so gut wie allen Thrombastheniefällen nachweisen ließ.

Fall 2:

Der Junge G. Sch., 14 Jahre.

Familienanamnese: Bei einem jüngeren Bruder (ebenfalls ein Albino, wie unser Patient) trat schon am 10 Tag post partum heftiges Nasenbluten auf, sodaß eine Bluttransfusion (vom Vater) erforderlich war. Nach der Entlassung aus der Kinderklinik hat sich bei dem Kinde bis zum heutigen Tag keine Blutungsneigung mehr bemerkbar gemacht.

Ein älterer Bruder (18 Jahre) ist vollkommen gesund und zeigt keinerlei Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese. Angeblich sind die Eltern ebenfalls gesund und auch in der Verwandtschaft ist kein Fall mit einem Blutleiden bekannt.

Eigenanamnese: Die Geburt des Patienten, eines Albino mit den typischen Merkmalen der roten Augen, dem weißblonden Haar und der blass-rosa Haut, verlief vollkommen normal und das Kind wies keine Anzeichen einer Bluterkrankung auf. Der Ausfall der Milchzähne vollzog sich ohne bemerkenswerte Blutungen. Jedoch trat nach einer Zahnextraktion eine über einen Tag anhaltende heftige Blutung auf. Nach Verletzungen blutete die Wunde gewöhnlich stundenlang, jedoch nicht immer, sondern es wechselten Zeitperioden, in denen keine bemerkenswerten Blutungen auftraten, mit anderen ab. - Als Kleinkind litt der Patient sehr an starkem Nasenbluten, was sich aber im Laufe der Jahre besserte. Der Junge klagt öfters über Kopfschmerzen; diese führt die Mutter aber auf einen mit 4 Jahren erfolgten Autounfall zurück. Dabei zog er sich eine Gehirnerschütterung und einen Schädelbruch zu. Die Sehkraft des Kindes ist nicht sehr gut. Blaue Flecken treten sehr leicht auf. Er leidet häufig an Furunkulose. An Kinderkrankheiten, alle vor dem 6 Lebensjahr, hatte er: Masern, Scharlach, Keuchhusten, Diphtherie und Windpocken. Mit 6 Jahren hatte er eine doppelseitige Lungenentzündung. Der Junge ist jedes Jahr stark erkältet und hat dabei hohe Temperaturen. Er hat eine Blinddarm- und Nabelbruchoperation hinter sich.

Hämatologischer Befund:

Nativvenenblutgerinnungszeit: 8 1/2 min.

Thrombelastogramm: r : 11'

k_1 : 6' 25"

m_e : 108 mm

Prothrombinzeit: 13,5'

Serumprothrombinkonsumption nach Soulier: normal

Thrombocytenzahl nach Fonio: 236 000

Blutungszeit nach Duke: 15 min. - pathologisch

Rumpel-Leede: Ø

RR. 95/40

Thrombocytenagglutination: stark gestört

Epikrise: Es war leider nicht mehr möglich, die Mutter zur nochmaligen hämatologischen Analyse der beiden Albino-Kinder zu bewegen. Erst nach Abklärung der Faktoren der Vorgerinnungsphase wird sich die Einordnung ihrer hämorrhagischen Diathese bewerkstelligen lassen.

Fall 3:

Herr W. H., 75 Jahre.

Familienanamnese: Über seine Eltern kann der Patient keine bemerkenswerten Angaben machen. - Die Jugendzeit seiner Tochter, Frau F.Z., war unauffällig. Mit dem Eintritt der Menarche im 17. Lebensjahr kommt eine hämorrhagische Diathese zum Vorschein. Schnittwunden leichteren Grades bluten für gewöhnlich einige Stunden lang. Blaue Flecken treten schon auf geringfügige Traumen auf. Die Blutung nach einer Zahnextraktion sistierte erst nach 2 Tagen. Die jetzt 48jährige Patientin leidet schon längere Zeit an starken Hämorrhoidalblutungen, die oft periodisch alle 3 Wochen auftreten und 8 Tage lang anhalten. Mit 28 Jahren ein Partus ohne Komplikationen; Kind gesund. (Blutungszeit der Patientin: 4 min. 10 sec. Rumpel-Leede: 31 Pet. RR: 122/88)

Eigenanamnese: In der Jugendzeit hatte der Patient des öfteren stundenlanges Nasen- und Ohrenbluten, bis er ohnmächtig wurde. Auf der Haut fanden sich zahlreiche Petechien. Beim Verlust der Milchzähne traten sehr starke Blutungen auf. Blutungen aus kleineren Verletzungen dauerten oft tagelang an. Rasierschnitte bluten einige Stunden. Im 20. Lebensjahr traten rheumatische Beschwerden hauptsächlich in den Schultergelenken auf; meist im Frühjahr stark geschwellene Zehen und "Rheumatismus". - Spontane blaue Flecken traten in jüngeren Jahren sehr oft auf. Zähneputzen war wegen der auftretenden starken Blutungen unmöglich. Mit 27 Jahren mußte der Patient 8 Tage wegen starker Zahnblutungen in der Klinik verbringen. Die Zahnklinik mußte der Patient sehr häufig aufsuchen. Bei Kopfschmerzen stellte sich meist Nasenbluten ein und hielt an, bis sich diese besserten. Zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt traten häufig stärkere Hämorrhoidalblutungen auf ("daß das Blut in die Schuhe hineinlief"). Mit 38 Jahren machte der Patient eine Lungenentzündung durch. Nach einem Sturz vom Pferd traten heftige Blutungen aus Nasen und Mund auf. Nach den Angaben des Patienten hat die Blutungsneigung nach dem 50. Lebensjahr nachgelassen.

Der Patient hat noch nie eine Bluttransfusion bekommen. Mit 70 Jahren befand sich der Patient 4 Tage lang in einer Klinik, da man Blut im Urin fand (nach angeblich anstrengender Arbeit); ein 3/4 Jahr später wurde er deswegen wiederholt behandelt. Jetzt klagt der Patient über rheumatische Beschwerden in den Beinen und Schmerzen bei Treppensteigen, welche witterungsabhängig sind.

Hämatologischer Befund:

Nativvenenblutgerinnungszeit: 1 x 7 1/2 min.

1 x 13 min. (verlängert)

Thrombelastogramm: r : 15 1/4' (verlängert)

k₁: 9' 5" (pathologisch)

mc 92 mm (Grenzwert)

Prothrombinzeit: 13,1 min

Serumprothrombin nach Soulier: pathologisch

Thrombocytenzahl: 240 000

Blutungszeit nach Duke: 10 min.

Rumpel-Leede: ++

RR: 180/100

Epikrise: Die Frage, ob der Patient eine plasmatische Störung der Vorphase der Gerinnung oder eine Thrombocytopathie hat, konnte leider bisher nicht geklärt werden, weil der Patient verzogen ist.

Fall 4:

Kind V.Y., geboren am 14.6.1950

Familienanamnese:

Großvater: (71)

Großmutter: (61)

Ahnenreihe mütterlicherseits.

Nie ernstlich krank gewesen. Neurastheniker, Hypochonder. Rot-Grün-Blindheit.

Überempfindliche Haut. Psoriasis. Ekzeme mit Schwellungen im Klimakterium. Bei leisester Berührung blaugrüne bis schwarze Flecken an Armen und Beinen, begleitet von starken Schmerzen. Ungewöhnlich

schneller Heilungsprozess bei schweren operativen Eingriffen (Appendektomie mit 24 Jahren und Uterus-Ca mit 58 Jahren.)

1. Schwester der
Großmutter: (60)

Keine besonderen Krankheiten bekannt.

2. Schwester der
Großmutter:

Allergie gegen Eier und Blumen. Litt an Diabetes mell. und starb mit 58 Jahren an Leberkrebs.

1. Bruder der
Großmutter:

Im Kindesalter Magen- und Darmleiden; starb an Lungenkrebs mit 30 Jahren.

2. Bruder der
Großmutter:

Im Kindesalter Magen- und Darmleiden.

Mutter: (41)

Ständige Zahnfleischblutungen ab 8. Lebensjahr. Nasenblutungen in der Pubertät (Behandlung bei Nasenärzten zwecklos). Blutungen aus dem Rachen und der Speiseröhre bei Erbrechen (besonders stark bei Schwangerschaftserbrechen!) Darmblutungen im Anschluß an septischen Abort (23). Daraus entwickelte sich im Laufe der Jahre eine schwere Colitis ulcerosa bis zum 31. Lebensjahr. Rezidive bei seelischen Erschütterungen.

Ahnenreihe väterlicherseits.

Großvater:

Magenleiden (jährliche Kuren in Karlsbad) Darmblutungen (Hämorrhoiden), starb Anfang 50 an Herzschlag. Hämangiome auf der Haut.

Großmutter:

Sehr zarte weiß Haut, überempfindlich gegen Sonne; starb im Greisenalter.

Vater: (58)

Heuschnupfen, Ekzeme, Hämangiome auf der Haut. Nervöse Durchfälle, häufige tägliche Stuhlentleerungen, gelegentlicher Afterprolaps.

1. Schwester: (57) Sehr zarte, weiße Haut. Allergien bei Genuß von Eiern und Erdbeeren. Überempfindlich gegen Sonne. Blutungen aus dem Darm in Kindesalter.
2. Schwester: (55) Keine besonderen Krankheiten bekannt.
3. Schwester: (50) Körperlich sehr unterentwickelt, zart, anfällig für jede Krankheit, überempfindlich gegen Sonne.

Eigenanamnese: (Auf Grund eines von der Mutter sehr gewissenhaft geführten Tagebuches über den Verlauf der Erkrankung ihres Kindes ist es möglich, eine ausführliche Anamnese zu bringen.)

- 14.6.50
(Tag der Geburt) Nach Einträufelung von Argentum nitricum Netzhautblutungen und Blutungen der Augenerlider, sowie starke Schwellungen, sodaß das Kind die Augen erst ungefähr nach 10 Tagen zum ersten Mal öffnete.
- 30.7.50 Mastdarmprolaps nach Dyspepsie an der Brust.
- 23.8.50 Bluttröpfchen treten aus dem Mastdarmprolaps aus, vereinzelte Blutungen im Stuhl. Diagnose: Colitis, Therapie: Enterovioform. Obstsäfte wurden nicht vertragen. Künstliche Ernährung mit Aletemilch fortgesetzt, Gute Gewichtszunahme.
- 1950 Im ersten Lebensjahr gelegentlich auftretende Blutkrusten in der Nase nach leichtem Schnupfen. Neigung zu Hautekzemen. 2. Hämangiome auf der Haut wurden entfernt. Im Alter von 4-6 Monaten Pylerospasmus. Nach Behandlung mit Bellafolin gute Gewichtszunahme.
- Bis Ende 1951 Gelegentliche Blutstühle wurden beim Durchbruch der Eck- oder Backenzähne beobachtet. (Allgemeinzustand wurde nicht betroffen.)
- Anfang 1952 Gelegentliche Blutstühle beim Durchbruch der

- Backenzähne mit subferilen Temperaturen einhergehend. Bei infektiösen Krankheiten wie Mittelohreiterung oder eitriger Angina hatte das Kind nie Blutstühle, (evtl. hinterher).
- 12.5.52 Pockenschutzimpfung (erst zu diesem Zeitpunkt wegen der Überempfindlichkeit der Haut) 8 Tage nach der Impfung traten eiternde und nässende Pusteln auf, hohes Fieber. Über 6 Wochen anhaltende schwere Krankheit, starke Gewichtsabnahme.
- 10.7.52 Im Anschluß an diese Krankheit erneutes Auftreten blutig-schleimiger Stühle (zwei Backenzähne gleichzeitig im Durchbruch, kein Fieber. Gaben von Vitamin K, C, P. Blutig schleimige Stühle verschlimmern sich.
- Juli 1952 Außer den immer häufiger werdenden blutig-schleimigen Stühlen, treten wiederholt Blutungen aus dem Urogenitalsystem auf. Das Kind wird aus diesem Grund in das Hauner'sche Kinderhospital München eingeliefert.
- August 1952 Erneutes Auftreten von blutig-schleimigen Stühlen, verbunden mit hohem Fieber. Die Untersuchung des Stuhls im Bakteriolog. Inst. München ergaben: Enteritis Breslau. Blutungen und Durchfälle konnten innerhalb von 12 Stunden durch Aureomycin (in Pulverform) gestoppt werden. Kind bekam bald Erbrechen, Übelkeit von Aureomycin und verweigerte das Medikament. Da die Enteritis andauerte, wurde dem Kind das Aureomycin in Schokolade verabreicht. Schon während der Behandlung gute Gewichtszunahme, geringfügige Blutungen, die dann ganz aufhörten.
- Sept. - Dez. 1952 Eine Periode ohne Blutstühle. Bester Allgemeinzustand.

1. Januar - 16.
Februar 1953 Immer häufiger auftretende blutig-schleimige Stühle bis zum Absinken des Hämoglobins auf 29 %, verbunden mit Schüttelfrost und hohem Fieber.
26. Febr. -27. April Einlieferung in die Kinderklinik der Inneren Mission, Garmisch Partenkirchen. Trotz wiederholter Bluttransfusionen (insges. 900 ccm) immer häufigere blutig-schleimige Stühle oder Blutungen ohne Stuhl, Afterprolaps. (Bis zu 11 Blutungen pro Tag).
28. April - 11. Mai
1953 1. und 2. Subtil-Kur. In den folgenden drei Monaten besserte sich der Allgemeinzustand zusehends und die Darmblutungen wurden geringer.
1. Schub der Purpura
- 30.7.53 Schmerzen in den Füßen. Kind steht nicht aufrecht, läuft nicht. Durchfall (4 Blutstühle am Tag).
- 31.7.53 Kopfschmerzen. Fieber: 38,9. Gelenkschmerzen im linken Knie und in der linken Hüfte. 3 Blutstühle.
- 1.8. Kinderarzt Dr. Sauer stellt Gelenkentzündung fest. 2 Blutstühle mit weniger Blut. Temperatur: 37,4. Knie und Hüfte sperrig.
- 3.8. Temperatur normal. 1 Stuhl.
- 4.8. Durchfall, 2 Stühle ohne Blut. Blutkruste in der Nase.
- 5.8. Schwere Blutung aus dem Rachenraum. Blut wurde geschluckt und später erbrochen. Kind hat Gleichgewichtsstörungen, zertritt zum ersten Mal in seinem Leben ein Spielzeug, worüber es bestürzt und unglücklich ist. 4 blutig-schleimige Stühle.

- 6.8. Stiche an der Stirn, Blutkruste in der Nase.
Psychisch wieder normal und lustig. 3 Stühle
mit Blut.
- 11.8. 1 Stuhl ohne Blut.
- 23.8. Temperatur: 37,4. Kind sehr matt. 1 Stuhl
ohne Blut.
- 24.8. Temperatur: 37,4. Schmerzen im Oberbauch,
Erbrechen. Blutergüsse und Blutpunkte im
Rachen und am Gaumen. Hämatome symme-
trisch an beiden Fersen, beiden Zeigefingern
und beiden Daumenballen. 1 Stuhl ohne Blut.
- 25.8. Temperatur: 39. Diagnose: Halsentzündung.
Penicillin-Injektion. Kein Stuhl.
- 26.8. Außer den vorhandenen Blutergüssen, blaue
Flecken und Schwellungen bis hinauf an beide
Knie. Temperatur: 39. 1 Stuhl ohne Blut.
- 27.8. Bluttransfusion (unter Penicillinschutz)
150 ccm mütterliches Blut. 3 blutig-schlei-
mige Stühle.
- 28.8. Temperatur normal.
- 28.Sept. 1953 Es folgt nun bis zur Ankunft in USA am
28.9. eine Periode ohne Blutstühle oder Zei-
chen einer Purpura.
- 27.9.-2.10. 3. Subtil-Kur. Blutstühle traten nur gering-
fügig am 5., 11., 12. und 13. Tag auf. An-
schließend weiter gute Entwicklung.
- 18.11.-22.11. 4. Subtil-Kur (da seit der Ankunft in den USA
wieder schwere Durchfälle mit zunehmenden
Blutungen auftraten.) Schwere Fieberreaktionen.
Bis zu 22 blutig-schleimige Stühle pro Tag.
- 5.12.53 Bluttransfusion (300 ccm Spenderblut) Hb
sank unter 50 %, -

Anschließend bis zum 2. Schub der Purpura täglich 5 - 6 Stühle mit schweren Blutungen und Schleimabsonderungen.

2. Schub der Purpura.

- 16.12.53. Blutergüsse und Schwellungen in beiden Zeigefingern, Handballen und beiden Fersen. 6 Blutstühle.
- 17.12.53 Blutergüsse und Schwellungen schmerzen heftig. Synkavit i. m. 3 Blutstühle.
- 18.12.53 Blutergüsse unverändert. Synkavit und B-Komplex i. m. 5 Blutstühle.
- 19.12.53 Blutergüsse unverändert. Synkavit und B-Komplex. 6 Blutstühle (Blutungen aus dem Darm verschlimmern sich).
- 20.12.53 Blutergüsse blassen ab.
- 21.12.53 Bluttransfusion (400 ccm Spenderblut) da Hb unter 50 %. Synkavit und B-Komplex i. m. Anschließend schwere Blutungen aus dem Darm bis zu 14 pro Tag!
- 10.1.54 Bluttransfusion (150 ccm Spenderblut) da Hb unter 50 % gesunken.
Anschließend bis zu 11 Blutstühle pro Tag, die sich bei der Abreise aus USA spontan besserten.

3. Schub der Purpura.

- 26.2.54 Bluttransfusion (220 ccm) prophylaktisch wegen einer Reise nach Hof-Saale bei 60 % Hb.
- 27.2.54 Deutlich erkennbare Kokarden auf beiden Fußrücken (in der Mitte ein roter Punkt wie ein Flohstich, darum ein erhabener weißer Kreis, darum wieder ein roter Kreis.) Blutergüsse an beiden Händen. 2 Stühle mit viel Schleim und

Blut.

- 28.2.54 Blutergüsse an Füßen und Händen verschwinden, Juckreiz nimmt ab. 3 Stühle mit weniger Blut. Blutergüsse vollkommen verschwunden. 2 Blutstühle.
Anschließend schlechte Periode mit 3-6 blutig-schleimigen Stühlen pro Tag.

4. Schub der Purpura.

- 25.3.54 Kopfschmerzen, Schmerzen in den Händen und Füßen. Bauchschmerzen. Allgemeinzustand schlecht. 4 Blutstühle.
- 26.3.54 Blutergüsse und Schwellungen in beiden Fersen. Zum ersten Mal ein erhebener roter Bluterguß (5-Mark-Stück-Größe) auf dem rechten Oberschenkel. Kind weint blutige Tränen aus dem rechten Auge. Vitamin K, C, B-forte i.m. 3 blutig-schleimige Stühle.
- 27.3.54 Blutergüsse klingen ab. Vitamin K, C, B, P i.m. Schwere innere Blutung durch Injektion im Gesäß. 4 blutig-schleimige Stühle.
- 28.3.54 Fieber: 39,6 - 1 Stuhl. Beginn einer 9 Wochen währenden Krankheit, während der das Kind alle Stühle im Liegen in die Windel entleerte.
- 29.3.54 Erneute Blutergüsse an beiden Zeigefingern und am Oberschenkel. 4 Blutstühle. Hohes Fieber.
- 1.4.54 Blutergüsse schlimmer: am linken Fuß, Oberschenkel. 3 Blutstühle. Fieber.
- 2.4.54 Neue Blutergüsse an beiden Fußsohlen, erhebener mit Juckreiz. 4 Blutstühle.
- 3.4.54 4 Blutstühle.

- 4.4.54 Neue Blutergüsse an beiden Fußknöcheln.
4 blutig-schleimige Stühle.
- 5.4.54 Vormittags: Vitamin P, C, B und Antistin i.v.
Kind kollabiert. Nachmittags: Bluttransfusion
(150 ccm mütterliches Blut). Anschließend in
den folgenden 9 Tagen hohes Fieber und bis
zu 10 blutig-schleimige Stühle pro Tag.
- 7.4.54 Heftige Schmerzen im rechten Knie. 6 Blut-
stühle.
- 8.4.54 Blutergüsse vollkommen verschwunden.
- 15.4.-19.4.54 5. Subtil-Kur. Anschließend Besserung des
Zustandes.
- 25.4.-21.5.54 Verschlechterung des Zustandes durch eiternde
Abszesse in der Vagina und am After (nach
vorangegangenem Mastdarmprolaps) verbunden
mit hohem Fieber. 53 Tage völlige Nahrungs-
verweigerung bis auf Flüssigkeiten. Bis zu 18
Eiter- und Stuhlentleerungen pro Tag. 5 Tage
anhaltende Wasserretention; Gesicht,
Beine, Arme und Rumpf. Wahrscheinlich in-
folge von Medikamenten in Sitzbädern und
Salben, auf die das Kind allergisch reagierte.
- 22.5.54 Bluttransfusion (200 ccm mütterliches Blut).
Anschließend rosa Schleimabsonderungen bei
seltener werdenden Eiterungen und Stühlen.
5. Schub der Purpura.
- 22.7.54 Nachts starke Blutung aus dem Darm.
- 23.7.54 Blutergüsse auf Fußrücken und Waden (nicht
symmetrisch!) erbsen- bis pfenniggroße er-
habene Petechien. 2 Stühle.
- 24.7.54 Bluttransfusion (180 ccm mütterliches Blut)
Vitamin P, C i.v. (!!)
Anschließend 4-8 Stühle mit starken Blutungen

- und viel Schleimabgängen.
- 26.7.54 Alte Blutergüsse blassen ab. Ein neuer blauer Fleck. 8 Stühle mit schweren Blutungen.
- 27.7.54 Alte Blutergüsse blassen ab. Zwei neue blaue Flecken auf der Brust, nicht erhaben. 4 Blutstühle.
- 28.7.54 Alte Blutergüsse abgeblaßt. Drei neue blaue Flecken, davon einer erhaben, an dem Hüftknochen und auf dem Fußrücken.
- 29.7.54 Keine neuen blauen Flecken.
- 8.8.-25.8.54 Versuch mit homöopathischen Medikamenten zur Ausschaltung der nervösen Komponente (Art der Medikamente unbekannt) 3-6 Blutstühle pro Tag.
6. Schub der Purpura.
- 18.8.54 Erhabene Kokarde auf der linken Fußsohle. Kind müde und bleich.
- 20.8.54 Schmerzen im Bauch und im linken Bein. 4 Stühle mit viel geronnenem Blut.
- 21.8.54 Schmerzen in der rechten Hand. 4 Blutstühle.
- 22.8.54 3 Blutstühle mit viel Schleimabgängen.
- 23.8.54 Erbrechen, Mastdarmprolaps bei 5 Blutstühlen. Grau-grüner Schleim aus der Vagina.
- 24.8.54 Kind bleich, müde. Schmerzen im Bauch und an beiden Fußsohlen. 2 Stühle.
- 25.8.54 Fußschmerzen besser. Blaue Flecken auf Spann des linken Fußes. Kind müde, bleich. 5 Blutstühle.
- 27.8.-31.8.54 6.Subtil-Kur. Während der Kur (vielleicht wegen der strengen Bettruhe?) sind die vorhandenen blauen Flecken verschwunden und keine

neuen hinzugekommen.

- 1.9.54 Ein neuer blauer Fleck am linken Knöchel.
- 3.9.54 Stecknadelgroße, erhabene Petechien auf der linken Fußsohle. 3 Blutstühle.
- 4.9.54 Schmerzen (Kind sagt: "Druck") im linken Auge. Blaue Flecken auf den Fußsohlen. Abends heftige Bauchschmerzen. Bluttransfusion (80 ccm mütterliches Blut) Anschließend bis 10.9. 2-4 Blutstühle, dann allmähliche Besserung des Allgemeinzustandes.
- 24.9.54 Bluttransfusion (200 ccm Spenderblut) da Hb auf 39 % und Ery auf 2,4 Millionen abgesunken. Im Anschluß an die Bluttransfusion am 24.9. vier Tage starke Blutungen aus dem Darm mit täglich 4 Stühlen. Dann Besserung des Allgemeinzustandes.

7. Schub der Purpura.

- 11.11.54 Rote erhabene Flecken an beiden Fußknöcheln. (2 Stühle.) Von diesem Tage an über 10 Tage orale Verabreichung von "Birutan" in Citronensaft.
- 19.11.54 An beiden Fußgelenken mehrere kleine Flecke. Kein Stuhl.
- 24.11.54 Flecken am linken Fußknöchel (1 Stuhl ohne Blut)
- 28.11.54 Schmerzen in beiden Beinen.
- 29.11.54 Erbsengroße erhabene Flecken an beiden Füßen bis zur Hälfte der Wade hinauf. 2 Stühle.
- 30.11.54 Bluttransfusion (200 ccm Spenderblut) wegen der verminderten Thrombocyten. 3 Stühle mit Blut.
- 1.12.54 Linkes Knie geschwollen und schmerzhaft.

- Rechter Augenwinkel gerötet. 29 Stunden nach der Transfusion leichte Temperatur: 37,4. 4 Stühle mit Blut.
- 2.12.54 Temperatur: 37,3. 5 Stühle mit starken Blutungen.
- 4.12.54 Blaß-blaue Fleckchen an beiden Fußsohlen; 2 Blutstühle.
- 6.12.54 Rechtes Knie schmerzt, nicht geschwollen. Kein Stuhl.
- 7.12.54 1 kleiner Fleck am rechten Fußrücken. 1 Stuhl mit wenig Blut.
- 9.12.54 Durchfall mit viel Blut (3 Stühle)
- 10.12.54 Schmerzen und Schwellungen an beiden Knien. 1 Stuhl.
- 13.12.54 Nach 13 Tagen fast der gleiche Stand des Hb's wie vor der Bluttransfusion durch die anhaltenden Blutungen aus dem Darm. 2 Stühle.
- 14.12.54 An beiden Füßen zart-rote Flecken, münzen-groß, erhaben. Kein Stuhl.
- 16.12.54 Schmerzen an beiden Füßen. Erbsengroße erhabene Flecken an beiden Waden. Ein Fleck am Handgelenk innen. 5 Stühle mit starken Blutungen.
- 17.12.54 2 Stühle mit weniger Blut.
- 18.12.54 Schmerzen im rechten Knie, nicht geschwollen, Münzengroße erhabene Flecken auf beiden Fußrücken und Sohlen, starke Schmerzen. 1 Stuhl.
- 19.12.54 Rechtes Knie geschwollen und schmerzhaft. Flecken an den Füßen wieder flach und abgeblaßt.

Therapeutische Maßnahmen bei dem Kind V.Y., die oben nicht erwähnt wurden:

Diätikuren: Schonkost, Schaukeldiät, roh ger. Äpfel, Aplona, Arobon, Eiweißreiche Kost, Lactose-Milch.

Medikamente oral: Vitamin C, P, K, Multibionta, Dibionta, Hepanovin (verursachte starke Blutstühle), Styptobion, Bellergal, Allional. Luminaletten, Bellafofin, Aristamidsaft.

Suppositorien: Paracodin, Allional, Adalin.

Einläufe: Öl, Dermatol, Kamille, Targesin, Lebertran, Gummi arabicum.

Erwähnt werden muß noch der Versuch, die Darmblutungen mit "Topostasin" zu stoppen. Dieses Medikament verstärkte die Blutung derart, daß das Kind pausenlos alle 20-40 Minuten blutete. (Der Versuch wurde zweimal unternommen, einmal zu Hause, einmal während eines Aufenthaltes in der Kinderklinik.)

Es wurde ferner versucht, das Kind mittels "Scophedal" in einen Tiefschlaf zu versetzen. Das Mittel hatte aber bei dem Kind eine paradoxe Wirkung. Es geriet in einen Erregungszustand mit Fieberphantasien, (begleitet von hohem Fieber) der 40 Stunden anhielt.

Hämatologischer Befund:

Nativvenenblutgerinnungszeit in vitro: 12-14 Minuten verlängert

Thrombelastogramm: r : 12 min. 45 sec. - Grenzwert

k_1 : 6 min. 30 sec. - noch normal

m_c : 168 - normal

g : 9 min.

Prothrombinzeit: 13' - normal

Faktor V : 100 %

Faktor VII : noch normal

Prothrombin in %: 86 % der Norm

Serumprothrombin nach Soulier: eindeutiger pathologischer Wert zu hoch.

Thrombocytenzahl: 280 000 (im Phasenkontrastmikroskop)

Thrombocytenadhäsivität: 65 % - hochnormal

Agglutinogramm nach Rovatti: K: 100 : 9 : 2 : 3 : 2 : 2
 V: 100 : 7 : 4 : 1 : 1 : 1
 C: 100 : 4 : 1 : 1

Thrombocytengröße: etwa 5-7 % von 4μ Größe, der Rest von normaler Größe. Keine blauen Plättchen.

Antiheparinaktivität der Thrombocyten: normal

RR: 90/65

Rumpel-Leede: 3 Petechien - normal (nach der Erwachsenenorm)

Jürgens Kneifphänomen: +

Blutungszeit: 3 x bestimmt: noch normal

Retraction nach Fonio: schwer gestört

Retraction nach Aggeler: schwer gestört

Faktor VIII: nicht pathol. im Original-Biggstest.

Serumthrombokinasaktivität: nicht deutbar verändert (Faktor IX/X)

Thrombinzeit: normal

Hämatologischer Befund der Mutter I. Y.

Nativvenenblutgerinnungszeit in vitro: 14 min. - verlängert

Thrombelastogramm: r : 13 min. 20 sec. - Grenzwert bis mäßig verlängert

k_1 : 9 min. - eindeutig verlängert

$m\epsilon$: 108 - noch normal

g: 11 1/2 min.

Serumprothrombin: einmal grenzwertig
 einmal erhöht

Prothrombinzeit: 13,4' normal

Thrombocytenzahl: normal

Thrombocytenadhäsivität nach Marx und Derlath (in vitro):
 überdurchschnittlich hoch (80 %).

Faktor VIII, IX, X: nicht deutbar pathologisch im Original-Thromboplastingenerations-Test

Agglutinogramme: K: 100 : 25 : 16 : 5 : 2 : 4

V: 100 : 7 : 2 : 1 : - : 1

C: 100 : 3

Epikrise: Auch in diesen beiden Fällen sind noch einige Untersuchungen nachzuholen (Biggstest mit Thrombokinas Zusatz zum Serum, Retraction nach Fonio und Aggeler Lucia bei der Mutter) um eine bessere Ein-

ordnung zu ermöglichen. Die Retractionsstörung und Agglutinationsstörung samt der Prothrombinconsumptionsstörung bei der Tochter sprechen für das Vorliegen einer Thrombocytopathie. Auf Grund der Familienanamnese ist man wohl berechtigt, eine erbliche hämorrhagische Diathese anzunehmen, da sowohl Mutter wie Großmutter (mütterlicherseits) des Kindes ursächlich ähnliche Beschwerden angeben.

Fall 5:

Patientin v. W.

30 Jahre

Familienanamnese: Die Mutter der Patientin litt unter starken Menorrhagien; sie war im Gegensatz zur Patientin ein kräftiger Typ. Nach zwei Entbindungen nahmen die Blutungen an Intensität ab. Bei den Geburten selbst traten sehr starke Blutungen auf, die Placenta löste sich nicht von selbst. - Eine 2 Jahre jüngere Schwester zeigt im Blutbild eine Anämie, ebenfalls starke Periodenblutungen, erst infolge einer Gewaltmagerungskur (in wenigen Wochen nahezu 30 Pfund). Die 2 Partus der Schwester verliefen ohne erhebliche Blutverluste (beim 1. Partus trat eine Eklampsie auf). - Einer Tante mütterlicherseits wurden mit 50 Jahren die Tonsillen entfernt, danach traten schwer stillbare Blutungen auf. - Das zweijährige Söhnchen der Patientin zeigt bereits ebenfalls eine hämorrhagische Erbdiathese (sehr leicht auftretende Hauthämatome).

Eigenanamnese: Die Jugendzeit der Patientin war unauffällig; an Kinderkrankheiten machte sie Masern und Windpocken durch. Die Menarche trat im 12. Lebensjahr ein mit einer sehr starken Blutung von 8tägiger Dauer. Die Patientin weist eine Hypermenorrhoe auf (Periode durch warmes Sitzbad auslösbar). 1944 machte sie eine Lungenentzündung durch, 2 Jahre später eine Pleuritis exsudativa. Mit 6 Jahren wurden ihr die Tonsillen einmal gekappt; im 21. Lebensjahr wurde eine Tonsillektomie vorgenommen wegen eines Rheumaleidens und Herzbeschwerden. (Die Patientin hatte des öfteren Kollapszustände.) Vor der Tonsillektomie wurde eine eingehendere hämatologische Untersuchung vorgenommen, wobei eine verlängerte Gerinnungszeit festgestellt wurde. Trotz größter Vorsichtsmaßregeln vor der Operation dauerte die Blutung danach außergewöhnlich lange an. Die Patientin war 5 Wochen bettlägerig. 1951 wurde eine Retroflexio uteri korrigiert. Dabei traten wiederum

starke Blutungen auf, obwohl prae operationem versucht wurde, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes therapeutisch zu beeinflussen (nachdem der behandelnde Arzt von dem Blutungsübel wußte). Gleichzeitig wurde ein Ovarialcystom entfernt. Die Mensesblutungen blieben danach gleich stark, doch nicht mehr so schmerzhaft. 1952 Partus: schon während der Geburt starke Blutungen; manuelle Placentalösung erforderlich, atonische Nachblutungen traten auf. Ein genähter Dammriß blutete lange nach. Das Kind bekam angeblich vor Durchtrennung der Nabelschnur eine Spritze gegen das Blutungsübel.

Die Patientin neigt sehr zu Anginen, Nasenbluten hat sie nie. Blaue Flecken treten spontan und auf Mikrotraumen bereits auf. Zahnextraktionsblutungen sind sehr stark. Auf geringe Anstrengungen tritt bereits ein Kreislaufversagen ein; dies führt die Patientin auf den monatlichen beträchtlichen Blutverlust zurück.

Hämatologischer Befund:

Nativvenenblutgerinnungszeit: 3 x 5 Minuten

1 x 6 Minuten

1 x 12 1/2 Min. (während der Menses).

Thrombelastogramm: r: 9 ° 1/2 "

k: 5 "

m_E: 92

Prothrombinzeit: 13,2 Minuten

Serumprothrombinkonsumption nach Soulier: 4 x normal,
einmal pathologisch (während der Periode)

Thrombocytenwerte nach Fonio: 140 000 - 180 000

Blutungszeit: 7 Minuten (pathologisch)

Rumpel-Leede und Jürgens: +

RR: 115/70

Hb: 50 - 70 %

Retraktion nach Aggeler und Lucia: 8 % Thrombusflüssigkeit (normal)

Faktoren VIII, IX und X: normal

Adhäsivität der Thrombocyten: 31,2 % (normal)

Epikrise: In diesem Fall einer hämorrhagischen Diathese bei Frau v. W. steht das klinische Erscheinungsbild mit blauen Flecken (spontan auftretend), starker Partusblutung, starker Blutung bei einem Abortus

und Hypermenorrhoe im Vordergrund. Resultierend ergibt sich eine Anämie von 50 - 70 %. Die Nativvenenblutgerinnungszeit in vitro zeigt 4 x normale Werte, 1 x verlängert. Ebenso war die Prothrombinkonsumption im Nativvenenblut 4 x normal und 1 x pathologisch (während der Periode). Das Jürgens'sche Kneifphänomen und der Rumpel-Leede-Test waren positiv. Die Blutungszeit nach Duke mit der Feder war mäßig verlängert. Die Thrombocytenzahl schwankt zwischen 135 000 und 180 000. Die Thrombocytenagglutination des Kapillar-, Venen- und Citratblutes, sowie die Retraktion nach Aggeler waren normal. Die hämorrhagische Diathese manifestiert sich hauptsächlich während der Menses.

Die Familienanamnese weist auf eine hereditäre hämorrhagische Diathese hin; eine Tante, sowie die Schwester zeigen ähnliche Symptome; das zweijährige Söhnchen der Patientin weist ebenfalls schon eine hämorrhagische Erbdiathese auf.

Fall 6:

Herr H. Lei., 23 Jahre

Familienanamnese: Der Vater des Patienten litt in seiner Jugend unter sehr häufigem Nasenbluten, was aber mit zunehmendem Alter wesentlich seltener auftrat. Die Mutter mußte des öfteren wegen starker Nasenblutungen in die Klinik eingeliefert werden. Die Geburt des einzigen Kindes (unser Patient) war eine Zangenentbindung mit ebenfalls heftigen Blutungen der Mutter. Auch im Klimakterium machten ihr die erheblichen Blutverluste zu schaffen.

Eigenanamnese: An Kinderkrankheiten gibt der Patient lediglich Mäsen an. Doch besteht die erhöhte Blutungsbereitschaft bei ihm schon solange er sich erinnern kann. Als kleines Kind hatte er fast jeden 2. Tag starkes, oft über eine Stunde anhaltendes Nasenbluten, das mit der üblichen Nasentamponade nur schwer zu stillen war. Auch eine Ätzung der Nasenschleimhäute brachte keine wesentliche Besserung. Eine Bluttransfusion war nie erforderlich. - Der jetzt 23 jährige Patient neigt sehr zu blauen Flecken, die oft schon auf Fingerdruck auftreten. Das Nasenbluten tritt jetzt hauptsächlich bei Hitze auf, dabei bestehen keine Kopfschmerzen. Der Patient leidet sehr häufig unter Anginen. Zahnblutungen sind keine Seltenheit, und Schnittwunden bluten gewöhnlich lange Zeit

nach; deshalb rasiert sich der Patient nur noch elektrisch. Im Winter treten rheumatische Beschwerden in den Schultergelenken auf. - Während des Krieges hatte der Patient eine Rippenfellentzündung, die sich 1954 wiederholte (4 Wochen gelegen). Ebenfalls 1954 wurde dem Patienten ein Abszess eröffnet, darauf stellte sich eine 10 Tage lang dauernde Blutung ein, die durch Clauden-Birutan nicht gestillt werden konnte, erst ein Druckverband brachte die Blutung zum Stehen. Ein zweiter Abszess wurde 1955 eröffnet. Die Blutung war aber nach Stypturongaben nicht mehr so heftig wie beim ersten Mal. - Petechien zahlreich vorhanden.

Hämatologischer Befund:

Nativvenenblutgerinnungszeit: 11 - 12 min.

Prothrombinzeit: 12,2'

Serumprothrombin nach Soulier: 11 - 12 " (vermehrt bis Grenzwert)

Thrombocytenzahl nach Fonio: 220 000

Adhäsivität: 10 % (vermindert)

Blutungszeit nach Duke: 10 min. 20 sec. (deutlich verlängert)

Rumpel-Leede: +

Jürgens Kneifphänomen: Ø

RR: 120/85

Blutgruppe A₂ Rh pos.

Epikrise: Auch von diesem Patienten sind zur Differentialdiagnose noch einige Untersuchungen nötig (Faktor: VIII, IX, X; Retraktion nach Fonio; Thrombelastogramm; Thrombocytenagglutination nach ROVATTI).

III. Untersuchungen über α -Heparin und Heparinoide bezüglich ihrer Einwirkung auf die Thrombocytenzahl und die Agglutinationsbereitschaft

A. Verwendete Methoden (Agglutinogrammverfahren, Zählung der Thrombocyten im Phasenkontrastmikroskop, spezieller Zentrifugiertest zur Erfassung der Agglutinations- bereitschaft der Thrombocyten)

1. Die Agglutinogramme wurden nach dem bereits angegebenen Verfahren von B. ROVATTI ausgewertet.

2. Die Thrombocytenzahl im Blute wurde im Phasenkontrastmikroskop nach dem Prinzip von Feißly-Lüdin in der Modifikation nach ROVATTI (conf. Derlath) bestimmt. Dazu wird Citratblut in einer Verdünnung 1 ad 5 genommen und in einer Leukopipette bis 0,5 aufgezogen. Bis zur Marke 11 wird eine 2 %ige Novocainlösung nachgezogen. Die Pipette bleibt 5 Minuten zur völligen Hämolyse liegen, darauf wird die Kammer nach Neubauer beschickt (sehr dünnes Deckglas!). Vor der Auszählung läßt man 3 Minuten sedimentieren und zählt dann 5 mittlere Quadrate bei Phasenkontrastobjektiv ph 20, Okular mindestens 10 x aus. Das Ergebnis wird zusammengerechnet und die Summe mit 1250 multipliziert (= Verdünnungsfaktor von Citratblut und Kammerpipettenverdünnung).
3. Zentrifugiertechnik nach MARX mit Inhibitorblut zur Prüfung der Thrombocytenagglutination:

Vor und in bestimmten Zeitabständen nach der Injektion von Anticoagulantien werden dem Versuchstier jeweils einige ccm Inhibitorblut (Citrat-, Oxalat-, Sequestren-, etc.) entnommen. Die Entnahme a.d. Ohrvene des Kaninchens erfolgt mit einer nicht zu dünnen Kanüle und muß rasch vor sich gehen (sonst Angerinnung). Das Inhibitorblut kommt sofort in Zentrifugierröhrchen und wird bei 1500 U/min 6 Minuten lang zentrifugiert. Am überstehenden Plasma läßt sich nun deutlich die Agglutination überprüfen. - Weist das Plasma eine Opaleszenz auf, so rührt diese von den nicht agglutinierten und deshalb nicht sedimentierten, einzelschwimmenden Thrombocyten her. Zeigt sich das Plasma jedoch durchsichtig klar, so darf man auf eine reichliche Agglutination mit nachfolgender Sedimentation bei mäßiger Zentrifugierung schließen.

B. Ergebnisse mit diesen Verfahren (in vivo Versuche mit: Elheparin, -Thrombocid, Thrombophob, Dextransulfat und Laevansulfat, - α -Heparin. Vin vitro Versuche mit α -Heparin und Heparinoiden)

In vivo-Versuche mit Elheparin

Versuch 1

3 kg schweres Kaninchen. Dem Tier wurde 10 mg/kg Elheparin intravenös injiziert, vor und nach Injektion je 2 ccm Citratblut entnommen

und Ausstriche des Nativvenen- und Citratblutes angefertigt. Nach Verabreichung des Elheparins zeigte sich eine schwer stillbare Blutung der Injektionsstelle.

V 1 = Agglutinogramm des Nativvenenblutes vor Injektion des Anticoagulans.

V 2 : Agglutinogramm des Nativvenenblutes unmittelbar nach Injektion des Anticoagulans

C 1 = Agglutinogramm des Citratblutes vor Injektion

C 2 = Agglutinogramm des Citratblutes nach Injektion

V 1 : 100 : 29 : 21 : 8 : 12 : 13

V 2 : 100 : 39 : 11 : 7 : 7 : 14

C 1 : 100 : 5 : 2

C 2 : 100 : 22 : 11 : 9 : 10 : 35

Thrombocytenzahl von Injektion: 286 200

" nach " : 275 000

Versuch 2

Wiederholung des Versuchs 1 an demselben Tier nach einigen Tagen.

C 3 wurde 1 Stunde, C 4² Stunden nach Injektion des Elheparins abgenommen.

C 1 : 100 : 5 : 4

C 2 : 100 : 28 : 10 : 3 : 4 : 32

C 3 : 100 : 17 : 7 : 3 : 3 : 3

C 4 : 100 : 3 : 2

Versuch 3

Intravenöse Injektion von 10 mg/kg Elheparin einem 2 1/2 kg schweren Kaninchen.

C 1 : 100 : 5 : 1

C 2 : 100 : 24 : 18 : 6 : 8 : 48

Versuch 4

3 kg schweres Kaninchen Nr. 114. Es wurden 10 mg/kg Elheparin intra-

venös injiziert und 3 x 2 ccm Citratblut entnommen;

C 1 + 2 wie in den vorausgehenden Versuchen; C 3 1/2 Stunde nach Injektion. Gleichzeitig mit den 3 Citratentnahmen wurden ebenfalls 3 Nativvenenagglutinogramme angefertigt:

V 1: 100 : 30 : 15 : 9 : 9 : 18

V 2: 100 : 26 : 15 : 9 : 9 : 19

V 3: 100 : 32 : 16 : 11 : 9 : 16

C 1: 100 : 3 : 1

C 2: 100 : 26 : 14 : 10 : 9 : 51

C 3: 100 : 22 : 10 : 4 : 4 : 4

Thrombocytenzahl vor Injektion: 276 250

" nach " : 278 750 (zahlreiche Agglut.)

" 1/2 h nach " : 283 750

Zentrifugiertest mit Citratblut (in den oben angegebenen Zeitabständen entnommen).

I. Plasma opaleszierend

II. Plasma klar

III. Plasma opaleszierend

Versuch 5

4 kg schweres Kaninchen. Vor und nach, sowie 1/2 Stunde nach Injektion von 10 mg/kg Elheparin wurden je 5 ccm Citratblut entnommen für Ausstriche, Senkung und Zentrifugiertest; gleichzeitig auch Nativvenenausstriche gemacht.

V 1 : 100 : 23 : 19 : 6 : 9 : 8

V 2 : 100 : 23 : 17 : 7 : 6 : 9

V 3 : 100 : 23 : 11 : 6 : 4 : 10

C 1 : 100 : 3

C 2 : 100 : 31 : 20 : 11 : 10 : 61

C 3 : 100 : 22 : 10 : 5 : 8 : 6

Thrombocytenzahl vor Injektion: 306 250

" nach " : 312 500

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opaleszierend
- II. Plasma klar
- III. Plasma klar

Blutsenkung vor (I) und nach (II) Injektion:

	I	II
1. Stunde	1	1
2. "	3	3
24. "	28	28

Versuch 6

4 Kg schweres Kaninchen Nr. 184. Injektion von 6 mg/kg Elheparin (des weiteren wie in den vorausgehenden Versuchen verfahren).

V 1 : 100 : 30 : 12 : 10 : 7 : 13

V 2 : 100 : 28 : 13 : 10 : 8 : 13

V 3 : 100 : 30 : 13 : 9 : 10 : 11

C 1 : 100 : 3

C 2 : 100 : 13 : 12 : 7 : 14 : 45

C 3 : 100 : 12 : 9 : 8 : 5 : 22

- I. Plasma opaleszierend
- II. Plasma ziemlich klar
- III. Plasma ziemlich klar

Versuch 7

4 kg schweres Kaninchen. Gleichzeitige intravenöse Injektion von 10 mg/kg Elheparin und 1/2 ccm Magnesiumsulfat (15 %ige Lösung). 3 x 5 ccm Citratblut entnommen und wie in obigen Versuchen ausgewertet.

V 1 : 100 : 22 : 14 : 7 : 5 : 9

V 2 : 100 : 20 : 15 : 12 : 11 : 7

V 3 : 100 : 19 : 13 : 6 : 8 : 7

C 1 : 100 : 6 : 1

C 2 : 100 : 18 : 15 : 14 : 20 : 49

C 3 : 100 : 16 : 8 : 7 : 11 : 27

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opalescierend
- II. Plasma klar
- III. Plasma ziemlich klar

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	3	3	3
4. Stunde	5	5	5
24. Stunde	28	14	30

Versuch 8

4 kg schweres Kaninchen Nr. 181. 6 mg/kg wurden injiziert und vor (M 1), unmittelbar nach (M 2) und 1/2 Stunde nach (M 3) der Injektion jeweils 5 ccm Blut entnommen mit Magnesiumsulfat (15 %) als Inhibitor (1,7 ccm MgSO_4 ad 5,0)

V 1: 100 : 28 : 16 : 6 : 8 : 12

V 2: 100 : 28 : 14 : 7 : 8 : 14

V 3: 100 : 29 : 15 : 7 : 9 : 12

M1: 100 : 4 : 2

M2: 100 : 39 : 18 : 15 : 12 : 35

M3: 100 : 29 : 11 : 12 : 11 : 32

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opalescierend
- II. Plasma klar
- III. Plasma ziemlich klar

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	2	2	2
24. Stunde	12	12	15

Ergebnisse der Versuche mit Elheparin in vivo

Es zeigt sich bei der intravenösen Verabreichung von Elheparin beim Kaninchen folgendes:

1. Die Anzahl der Thrombocyten bleibt vor und nach der Injektion dieselbe.
2. Das Nativvenenblutagglutinogramm weist vor und nach der Injektion keine deutbaren Unterschiede auf.
3. Im Citratagglutinogramm sind nach Injektion reichlich Riesenagglutinate zu finden, auch noch 1/2 h nach der Verabreichung.

Letzteres Ergebnis läßt sich in Übereinstimmung mit dem Zentrifugier-test beweisen, welcher in den beiden Röhrchen (unmittelbar nach und 1/2 h nach Injektion abgenommen) eine deutliche Klärung aufweist, gegenüber dem vor Injektion des Elheparins gewonnenen opaleszierenden Plasma im ersten Röhrchen (s. Versuch 6).

4. Die Senkungsreaktion wird durch die intravenöse Elheparingabe nicht verändert.

Versuch 7 mit gleichzeitiger Application von Magnesiumsulfat zeigt als Differenzergebnis nur eine verlangsamte Senkungsreaktion unmittelbar nach Injektion von Elheparin und Magnesiumsulfat. Mg-Sulfat kann demnach die erhöhte Agglutinationstendenz der Thrombocyten nach Elheparininjektion nicht verhindern.

Versuch 8 mit Magnesiumsulfat als Inhibitor weist gegenüber den Versuchen mit Citratinhibitor keine Unterschiede auf.

In vivo Versuche mit Thrombocid, Hylansulfat, Thrombophob, Dextransulfat und Laevansulfat

Versuch 1

4 kg schweres Kaninchen. 10 mg/kg Thrombocid intravenös gespritzt.

V 1 : 100 : 18 : 7 : 6 : 6 : 10

V 2 : 100 : 22 : 8 : 4 : 5 : 8

V 3 : 100 : 21 : 10 : 5 : 4 : 7

C 1 : 100 : 4 : 1

C 2 : 100 : 22 : 12 : 10 : 7 : 41

C 3 : 100 : 27 : 14 : 8 : 8 : 11

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opalescierend
- II. Plasma klar
- III. Plasma klar

Blutsenkung:

	I	II
1. Stunde	1	1
2. Stunde	3	3
24. Stunde	44	33

Versuch 2

4 kg schweres Kaninchen Nr. 184 6 mg/kg Thrombocid.

V 1 : 100 : 37 : 14 : 10 : 8 : 9
 V 2 : 100 : 38 : 13 : 7 : 9 : 16
 V 3 : 100 : 29 : 12 : 10 : 7 : 14

 C 1 : 100 : 3 : 1
 C 2 : 100 : 39 : 19 : 13 : 8 : 21
 C 3 : 100 : 9 : 4 : 3

Zentrifugiertest:

- I. Plasma Opalescierend
- II. Plasma leicht trüb
- III. Plasma opalescierend

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	2	2	2
24. Stunde	28	18	

Versuch 3

4 kg schweres Kaninchen. 10 mg/kg Thrombophob.

V 1 : 100 : 24 : 14 : 10 : 8 : 11
 V 2 : 100 : 20 : 16 : 10 : 12 : 15
 V 3 : 100 : 21 : 11 : 9 : 7 : 13

C 1 : 100 : 6 : 2 : 2
 C 2 : 100 : 30 : 19 : 11 : 12 : 30
 C 3 : 100 : 32 : 11 : 14 : 14 : 38

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opalescierend
- II. Plasma klar
- III. Plasma fast klar

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	3	3	3
3. Stunde	5	5	5
24. Stunde	35	19	27

Versuch 4

4 kg schweres Kaninchen Nr 184 6 mg/kg Thrombophob.

V 1 : 100 : 28 : 19 : 12 : 7 : 14
 V 2 : 100 : 25 : 12 : 11 : 6 : 18
 V 3 : 100 : 26 : 8 : 8 : 6 : 16

 C 1 : 100 : 6 : 2
 C 2 : 100 : 23 : 9 : 11 : 16 : 35
 C 3 : 100 : 22 : 13 : 10 : 7 : 25

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opalescierend
- II. Plasma klar
- III. Plasma klar

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	4	4	4
24. Stunde	70	43	70

Versuch 5

4 kg schweres Kaninchen 10 mg/kg Detransulfat.

V 1 : 100 : 30 : 19 : 18 : 11 : 22

V 2 : 100 : 25 : 15 : 15 : 9 : 29

V 3 : 100 : 26 : 14 : 12 : 10 : 25

C 1 : 100 : 4 : 1

C 2 : 100 : 22 : 14 : 9 : 10 : 26

C 3 : 100 : 24 : 10 : 10 : 15 : 44 (angeronnen)

Zentrifugiertest:

I. Plasma opalescierend

II. Plasma klar

III. Plasma leicht trüb (angeronnen)

Versuch 6

4 kg schweres Kaninchen Nr. 184. 6 mg/kg Dextransulfat.

V 1 : 100 : 30 : 11 : 9 : 7 : 21

V 2 : 100 : 29 : 10 : 8 : 12 : 17

V 3 : 100 : 22 : 12 : 10 : 8 : 19

C 1 : 100 : 5 : 1

C 2 : 100 : 4 : 2

C 3 : 100 : 5 : 3 : 1 : 1 : 2

Zentrifugiertest:

I. Plasma opalescierend

II. Plasma opalescierend

III. Plasma opalescierend

Nach 24 Stunden (bei Zimmertemperatur gestanden) zeigte sich im Zentrifugierröhrchen II eine deutliche Klärung des Plasmas. Agglutination!

Versuch 7

4 kg schweres weißes Kaninchen. 6 mg/kg Dextransulfat.

V 1 : 100 : 29 : 7 : 5 : 4 : 2
 V 2 : 100 : 35 : 6 : 4 : 5 : 5
 V 3 : 100 : 24 : 10 : 3 : 4 : 4

 C 1 : 100 : 5
 C 2 : 100 : 8 : 2 : 2 : 1 : 2
 C 3 : 100 : 7 : 1

Zentrifugiertest:

I. Plasma opaleszierend
 II. Plasma opaleszierend
 III. Plasma opaleszierend

Versuch 8

4 kg schweres Kaninchen. 10 mg/kg Laevansulfat.

V 1 : 100 : 24 : 11 : 10 : 9 : 16
 V 2 : 100 : 23 : 14 : 7 : 10 : 13
 V 3 : 100 : 23 : 15 : 9 : 9 : 17

 C 1 : 100 : 3 : - : 1
 C 2 : 100 : 4 : 1
 C 3 : 100 : 8 : 5 : 3 : 1 : 7

Zentrifugiertest:

I. Plasma opaleszierend
 II. Plasma opaleszierend
 III. Plasma opaleszierend

Versuch 9

4 kg schweres Kaninchen Nr. 184 6 mg/kg Laevansulfat.

V 1 : 100 : 36 : 16 : 8 : 9 : 14
 V 2 : 100 : 29 : 15 : 9 : 9 : 15
 V 3 : 100 : 30 : 15 : 8 : 7 : 10

 C 1 : 100 : 3 : 2
 C 2 : 100 : 6 : 2 : 2 : 1 : 1
 C 3 : 100 : 11 : 5 : - : - : 3

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opaleszierend
- II. Plasma opaleszierend
- III. Plasma opaleszierend

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	3	3	3
24. Stunde	60	25	22

Versuch 10

4 kg schweres Kaninchen Nr. 182. 6 mg/kg Laevansulfat.

V 1 : 100 : 27 : 14 : 10 : 7 : 11

V 2 : 100 : 28 : 15 : 6 : 4 : 16

V 3 : 100 : 9 : 12 : 8 : 9 : 14

C 1 : 100 : 4

C 2 : 100 : 6 : 2

C 3 : 100 : 3 : 1

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opaleszierend
- II. Plasma opaleszierend
- III. Plasma opaleszierend

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	3	3	3

Ergebnisse der in vivo Versuche m. Thrombocid, Thrombophob, Dextran-
transulfat, Laevansulfat.

Es zeigte sich, daß in den folgenden Ergebnissen Thrombocid, Thrombophob und Dextransulfat (nur in der Dosis von 10 mg/kg) gleichzusetzen sind:

1. Das Venenagglutino-gramm weist keine Veränderung nach Injektion

auf (wie schon bei den vorausgehenden Versuchen mit Elheparin festgestellt wurde).

2. Im Citratagglutinogramm finden sich nach Injektion Riesenagglutinate, doch nicht so zahlreich wie bei Elheparin. Ein damit übereinstimmendes Ergebnis weist der Zentrifugiertest auf.
3. Die Blutsenkung zeigt sich in II (Abnahme unmittelbar nach Injektion) nach 24 Stunden vermindert.

Laevansulfat und Dextransulfat (letzteres in einer Menge von 6 mg/kg injiziert) zeigen ein mit Heparin Novo übereinstimmendes Ergebnis.

Aus dem unterschiedlichen Effekt von 10 und 6 mg Dextransulfat läßt sich zugleich die prinzipielle Dosisabhängigkeit der Erhöhung der Thrombocytenagglutinationstendenz unter der Einwirkung von Heparinstoffen ablesen. α -Heparin vermag in der Dosis von 400 mg/kg KG ebenfalls eine erhöhte Agglutinations- bzw. Ballungstendenz der Thrombocyten in Citratplasma zu bewerkstelligen.

In vivo Versuche mit Heparin Novo (α -Heparin)

Versuch 1

4 kg schweres Kaninchen, 10 mg/ kg Heparin Novo wurden injiziert und 3 x 5 ccm Citratblut in den bekannten Zeitabständen entnommen.

V 1 : 100 : 22 : 10 : 6 : 5 : 7

V 2 : 100 : 27 : 12 : 7 : 5 : 8

V 3 : 100 : 27 : 14 : 6 : 5 : 6

C 1 : 100 : 3 : 1

C 2 : 100 : 12 : 5 : 2 : 1 : 2

C 3 : 100 : - : 1

Zentrifugiertest:

- I. Plasma opaleszierend
- II. Plasma opaleszierend
- III. Plasma opaleszierend

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	3	3	3
3. Stunde	5	5	5
24. Stunde	45	38	45

Versuch 2

4 kg schweres Kaninchen Nr. 184. 6 mg/kg Heparin Novo wurden intravenös gespritzt; des weiteren wie im vorausgehenden Versuch verfahren.

V 1 : 100 : 32 : 16 : 12 : 11 : 11 :

V 2 : 100 : 27 : 13 : 5 : 7 : 12

V 3 : 100 : 29 : 11 : 8 : 9 : 14

C 1 : 100 : 5 : 2

C 2 : 100 : 6 : 2 : 1 : 2

C 3 : 100 : 4 : 2 : 2 : 3 : 2

Zentrifugiertest:

I. Plasma opalescierend

II. Plasma opalescierend

III. Plasma opalescierend

Blutsenkung:

	I	II	III
1. Stunde	1	1	1
2. Stunde	3	3	3

Ergebnisse der Versuche mit Heparin Novo

1. Nach Injektion mit Heparin Novo in der angegebenen Dosierung zeigt sich keine bedeutsame Agglutinationstendenänderung im Venen- und Citratblutausstrich, was sich auch deutlich am Zentrifugiertest aufweisen läßt, welcher in allen 3 Röhrchen eine gleichmäßige Opalescenz aufweist.
2. Die Blutsenkung zeigt sich durch die Injektion nicht beeinflußt.

Die Abhängigkeit des in vivo Testes mit Heparin und Heparinoiden von dem vorgelegten Inhibitor wurde in folgenden Versuchen überprüft.

Als Voraussetzung dafür dient uns die Erfahrung, daß Oxalat in vitro die Agglutinationstendenz der Thrombocyten erhöht. Hingegen Sequestren dieselbe nahezu vollkommen aufhebt.

Versuch 1

3 1/2 kg schweres Kaninchen. 6 mg/kg Elheparin-Contrembol. Vor und nach Injektion wurde wie auch in den früheren Versuchen je 5 ccm Citratblut entnommen, außerdem noch ebenfalls nach Injektion 5 ccm Sequestrenblut.

V 1 : 100 : 39 : 13 : 8 : 7 : 9

V 2 : 100 : 30 : 16 : 9 : 7 : 11

C 1 : 100 : 3 : 2

C 2 : 100 : 25 : 19 : 10 : 16 : 69

Se : 100 : 3 : 2 : 1

Zentrifugiertest:

I. Citratplasma opalescierend

II. Citratplasma klar

Sequestrenplasma opalescierend

Das Ergebnis zeigt hier eindeutig, daß die Agglutinationszunahme, wie sie nach Injektion von Elheparin im Citratblut beobachtet wird, abhängig ist von dem vorgelegten Inhibitor, da wir im Sequestrenblut keine vermehrte Agglutination sehen.

Versuch 2

4 kg schweres Kaninchen Nr. 184. 6 mg/kg Heparin Novo. Vor und nach Injektion je 5 ccm Citratblut und ebenfalls nach Injektion 5 ccm Oxalatblut entnommen.

V 1 : 100 : 35 : 19 : 8 : 7 : 7

V 2 : 100 : 32 : 18 : 7 : 8 : 8

C 1 : 100 : 5 : 2

C 2 : 100 : 4

Ox : 100 : 24 : 13 : 4 : 5 : 28

Zentrifugiertest:

I. Citratplasma opalescierend

II. Citratplasma opalescierend

Oxalatplasma klar

Versuch 3

4 kg schweres Kaninchen Nr. 182. 6 mg/kg Heparin Novo. Vor und nach Injektion wurden jeweils 5 ccm Citrat- und Oxalatblut entnommen.

V 1 : 100 : 23 : 15 : 11 : 9 : 15

V 2 : 100 : 29 : 14 : 12 : 10 : 13

C 1 : 100 : 3 : 2

Ox1: 100 : 5 : 3 : 1

C 2 : 100 : 7 : 4 : 3 : 2

Ox2: 100 : 28 : 14 : 7 : 8 : 22

Zentrifugiertest:

I. Citratplasma opalescierend

I. Oxalatplasma opalescierend

II. Citratplasma opalescierend

II. Oxalatplasma klar

Blutsenkung:

	C 1	Ox 1	C 2	Ox 2
1. Stunde	1	1	1	1
2. Stunde	3	3	3	3

Ergebnis: Sowohl im Agglutinogramm wie im Zentrifugiertest finden wir bestätigt, daß Oxalat als Inhibitor nach Injektion von Heparin die Thrombocytenagglutination fördert, hingegen Citrat, im Falle von ~~κ~~-Heparin in der verwendeten Dosis keinen Einfluß auf die Agglutinationstendenz hat.

In den drei vorausgehenden Versuchen zeigte sich also unsere Annahme bestätigt, daß die Agglutinationstendenz der Thrombocyten nach Injektion von ~~κ~~-Heparin oder Heparinoiden von der Art des vorgelegten Inhibitors abhängig ist.

In vitro Versuch mit α -Heparin und Heparinoiden

Es wurden verschiedenen mg prozentige Lösungen der zu überprüfenden Anticoagulantien angefertigt und für einen Versuch je 1 ccm der betreffenden Verdünnung in ein Reagenzglas gefüllt. Sofort nach Entnahme von Nativvenenblut mit einer Spritze kamen jeweils 4 ccm des Blutes in die vorbereiteten Reagenzgläser. Nach gleichmäßigem Schütteln der Gläser wurden Ausstriche gemacht u. der nach vorne angegebenen Agglutinoграммаauswertung nach ROVATTI weiterverfahren.

Elheparin in vitro

			Summe der Agglutinate auf 10 Einzellieger	
1.)	4 mg ‰	100 : 13 : 4 : 1 : 1 : 1	= 20	
	40 mg ‰	100 : 10 : 3 : 6 : 6 : 11	= 36	
	100 mg ‰	100 : 24 : 10 : 5 : 6 : 10	= 55	
	300 mg ‰	100 : 25 : 8 : 8 : 8 : 10	= 59	
2.)	4 mg ‰	100 : 9 : 6 : 4 : 3 : 5	= 27	
	40 mg ‰	100 : 14 : 14 : 7 : 3 : 7	= 45	
3.)	4 mg ‰	100 : 9 : 2 : 1 : - : 1	= 13	
	40 mg ‰	100 : 14 : 6 : 2 : 2 : 3	= 27	
	100 mg ‰	100 : 11 : 9 : 2 : 2 : 3	= 27	stark verdünnt
	300 mg ‰	100 : 17 : 9 : 4 : 6 : 11	= 47	
4.)	4 mg ‰	100 : 10 : 9 : 2 : 1 : 1	= 23	
	40 mg ‰	100 : 15 : 8 : 2 : 1 : 4	= 30	
	100 mg ‰	100 : 26 : 11 : 5 : 6 : 10	= 58	
5.)	4 mg ‰	100 : 3 : 1	= 4	unter Anticoagulantientherapie!
	40 mg ‰	100 : 12 : 4 : 2 : 1	= 19	
	100 mg ‰	100 : 19 : 5 : 2 : 3 : 4	= 32	
	300 mg ‰	100 : 14 : 4 : 1 : - : 1	= 20	
6.)	4 mg ‰	100 : 16 : 4 : 1 : - : 1	= 22	
	40 mg ‰	100 : 13 : 8 : 2 : 2 : 1	= 26	
	100 mg ‰	100 : 29 : 20 : 9 : 4 : 7	= 69	

Heparin Novo (X -Heparin) in vitro

1.) 4 mg %	100 : 18 : 9 : 5 : 1 : 2	= 35
40 mg %	100 : 2 : 1 : - : 1 : -	= 4
100 mg %	100 : 5	= 5
2.) 100 mg %	100 : 3 : 2	= 5
300 mg %	100 : 2	= 2
3.) 100 mg %	100 :	= 0
300 mg %	100 : 1	= 1

Thrombocid (-Hylansulfat) in vitro

1.) 100 mg %	100 : 10 : 2	= 12
300 mg %	100 : 3 : 1 : 1	= 5
2.) 100 mg %	100 : 2	= 2
300 mg %	100 :	= 0
3.) 100 mg %	100 : 5 : 1	= 6
300 mg %	100 : 5 : 1	= 6

Liquemin in vitro

1.) 100 mg %	100 : 19 : 12 : 6 : 4 : 3	= 44
300 mg %	100 : 1	= 1
2.) 100 mg %	100 : 4	= 4
300 mg %	100 : 1	= 1
3.) 100 mg %	100 : 19 : 8 : 4 : 5 : 6	= 42
300 mg %	100 : 4 : 3 : 1 : 1	= 9

Ergebnis: Aus den 6 getrennt angestellten Versuchen mit dem Heparinoid Elheparin ist ersichtlich, daß mit zunehmender Konzentration desselben die Thrombocytenagglutinationstendenz (Ballungstendenz) in vitro sich erhöht.

Die Versuche mit Heparin Novo, Thrombocid und Liquemin ergaben
gegensätzlich zu Elheparin in vitro puro eine gewisse Abnahme der
Thrombocytenagglutination in höheren Konzentrationen.

Ein weiterer in vitro Versuch mit Elheparin und Heparin Novo soll hier
noch erwähnt werden. Es wurden hierzu, um möglichst günstige, den
intravasalen Bedingungen ähnliche Verhältnisse zu schaffen, die Rea-
genzgläser paraffiniert und in diese von den beiden Stoffen je eine
Menge, die in 5 ccm Blut eine Verdünnung von 15 mg % (und ebenso
150 mg %) ergaben, gebracht. Die Reagenzgläser blieben 24 Stunden
im Exsiccator liegen, um die flüssigen Anticoagulantien einzutrocknen.
Anschließend kam in jedes Reagenzglas 5 ccm Nativvenenblut direkt
aus der Kanüle und nach gleichmäßigem Schütteln der Gläser wurde
mittels eines paraffinierten Glasstabes jeweils ein Tropfen auf den Ob-
jektträger zum sofortigen Ausstrich gebracht.

Die Agglutinogramme ergaben:

für Elheparin:

15 mg %	100 : 11 : 5 : - : 1 : 3
150 mg %	100 : 21 : 8 : 2 : 3 : 4

für Heparin Novo:

15 mg %	100 : 1 : 1
150 mg %	100 : 13 : 5 : 5 : 3 : 7

Bei Elheparin finden wir hier wiederum, wie schon in den vorausgehen-
den in vitro-Versuchen, eine Zunahme der Thrombocytenagglutination
in der höheren Konzentration bestätigt. Auch bei Heparin Novo stellt
sich eine Agglutinationsvermehrung in der 150 mg % Verdünnung heraus.
Letzteres aber steht im Widerspruch mit früheren in vitro puro Versuchen,
bei welchen Heparin Novo in höherer Konzentration eine Abnahme der
Thrombocytenagglutination zeigte.

T. ASTRUP (6) sowie seine Mitarbeiter H.H. FLYGER und J. GARMSSEN
stellten ebenfalls Versuche über den Einfluß von Anticoagulantien auf
Thrombocytenzahl und -agglutination in vitro und in vivo an. Dabei
bedienten sie sich allerdings einer differierenden Thrombocytenzählme-
thode, auf Grund derer allein sie auch Schlüsse auf die Thrombocyten-
agglutination zogen. Für den in vitro-Versuch verwendeten sie eine Ver-
dünnung von 0,5 ccm Citratlösung (3,5 %) 0,5 ccm des Anticoagulans

(0,1 % oder 0,5 %) und 2,5 ccm Kaninchenblut (durch Herzpunktion gewonnen). Dieses Gemisch ließen sie eine Stunde sedimentieren und brachten dann einen Tropfen des überstehenden Plasmas mit den einzeln schwimmenden Thrombocyten (die agglutinierten sedimentieren) in die Zählkammer. - Das Ergebnis von Heparin und Dextransulfat wies gegenüber dem Kontrollversuch sowohl mit der 0,1 %igen wie 0,5 %igen Konzentration des Anticoagulans gleichbleibende Thrombocytenzahlen auf. Hingegen nahmen die Thrombocytenwerte bei Thrombocid und Cellulosephosphat erheblich ab, woraus sie auf die Thrombocytenagglutinationswirkung beider Substanzen schlossen.

Dieselbe Methode diente auch ihren in vivo Versuchen, wobei sie ebenfalls Kaninchencitratblut, nach Injektion verschiedener Mengen Anticoagulantien, durch Herzpunktion gewonnen, überprüften.

Übereinstimmend mit unseren Versuchen zeigten bei ASTRUP und Mitarbeitern Heparin und Dextransulfat (letzteres allerdings bis zu 30 mg/kg, was aber wahrscheinlich von den variierenden Molekulargewichten der verwendeten Präparate abhängig sein könnte) keine Agglutination. Thrombocid über 20 mg/kg verursachte eine wesentliche Agglutination und eine Verminderung der Thrombocytenzahl über 2 Stunden nach Injektion. Da aber bei der Methode von Astrup nur die freischwimmenden, einzelliegenden, nicht agglutinierten Thrombocyten zur Auszählung gelangen, scheint es nicht berechtigt, auf eine absolute Thrombocytenverminderung im Organismus zu schließen (wie auch unsere Zählmethode beweist). Außerdem ist es nicht hinreichend, auf Grund dieser Versuche auf eine primäre, intravasale Thrombocytenagglutination nach Injektion von Thrombocid zu schließen. Dagegen sprechen unsere vor und nach Injektion des Anticoagulans gleichbleibenden Agglutinogrammergebnisse des Venenblutes, sowie weiter unsere Feststellung, daß die Agglutinationstendenz der Thrombocyten nach Injektion von Heparinoiden abhängig ist von der Art des vorgelegten Inhibitors und vermutlich ein erst sekundäres in vitro-Phänomen darstellt (das einen gewissen Hinweis auf die Agglutinationstendenz-Zunahme unter bestimmten dafür günstigen Milieubedingungen gibt).

IV. Studien über Thrombocytenagglutination während der Entstehung der Blutthrombokinasen im Test nach Biggs-Mac-Farlane

1. Zur Gewinnung von Sequestrenthrombocyten wurde das Plasma aus 5 ccm sedimentierten menschlichen Sequestrenblut abpipettiert und 1 Stunde bei 3000 U/min. zentrifugiert. Das Plasma wurde in ein Röhrchen abgegossen, und die am Grund des Zentrifugierröhrchens angelagerten Thrombocyten einmal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und 20 min. abzentrifugiert, darauf in der Hälfte des Plasmavolumens NaCl neu aufgeschwemmt.

Werden diese Thrombocyten nun jeweils mit dem ebenfalls in dem Test getrennt gewonnenen thrombocytenfreien, bariumadsorbierten Oxalatplasma und Schüttelblutserum zusammengebracht, so zeigt sich im mikroskopischen Tropfenpräparat keine Agglutination, auch nach 2, 3, 5, 20 min. und 3 Stunden nicht.

Es muß vorausgeschickt werden, daß die Thrombocyten vor und nach dem Waschen mit NaCl nicht agglutiniert sind. Werden sie hingegen mit Natrium citricum gewaschen, so agglutinieren sie und sind nicht wieder aufschwemmbar.

Sequestren muß folglich eine erhebliche Anti-Agglutinationswirkung besitzen, die erst durch das Natrium citricum aufgehoben wird.

2. Thrombo-Holzinger

Wie in dem vorausgehenden Versuch mit Sequestrenblut, wurde jetzt mit Thrombo-Holzinger-Plasma verfahren.

Dabei zeigte sich, daß nach Abzentrifugieren des Plasmas die Thrombocyten in der NaCl-Aufschwemmung agglutiniert waren, also das weitere Verfahren nicht ermöglichten.

Ergebnis: Zusammenfassend läßt sich aus den obigen Versuchen sagen, daß Thrombo-Holzinger ähnlich dem Citratblut nach Abzentrifugieren des Plasmas unaufschwemmbar Agglutinate bildet. Im Gegensatz dazu steht Sequestrenblut, welches keine Agglutination aufwies.

In einem weiteren Versuch wurde das als Antithromboticum angesprochene Thrombo-Holzinger auf seine agglutinationshemmende Wirkung im Vergleich zu Sequestren und Natriumcitrat überprüft. Dazu wurden

16,6 mg der Substanz (Thrombo-Holzinger) in 1 ccm Aqua bidest. und 4 ccm Nativvenenblut in der Spritze gemischt und ein nach Pappenheim gefärbter Blutausschlag angefertigt. Ebenso wurde mit 1 ccm (1 mg %) Sequestren- und 1 ccm (3,8 %ige) natr. citr.-Lösung und je 4 ccm Nativvenenblut verfahren.

Alle drei Ausschlagpräparate wurden nach der schon vorne angegebenen Agglutinogrammmethode von ROVATTI bewertet.

Das Ergebnis zeigt bei Thrombo-Holzinger-Präparat eine dem Citratblut ähnliche schwache Agglutination der Thrombocyten im Gegensatz zu Sequestrenblut, bei dem überhaupt keine Agglutination erfolgt war.

V. Studien zur Frage der Beeinflussung der Agglutinationsbereitschaft durch Sequestren in vivo beim Kaninchen

Verwendet wurde eine sterile 200 mg %ige Lösung von Sequestren.

Versuch 1

6 jähriges Kaninchen, 5 kg Körpergewicht.

2 ccm der Sequestrenlösung wurden innerhalb 3 Minuten in die Ohrvene des Tieres injiziert, 2 Minuten vor und nach Injektion wurden Ausstriche von Kapillar-, Venen-, Oxalat-, und Citratblut angefertigt, um eventuelle Agglutinationsunterschiede zu erfassen.

K 1 : 100 : 43 : 19 : 11 : 8 : 14

K 2 : 100 : 27 : 11 : 4 : 5 : 6 (viel Serum)

V 1 : 100 : 28 : 12 : 5 : 4 : 8

V 2 : 100 : 16 : 11 : 6 : 5 : 5

Ox 1 : 100 : 13 : 3 : 4 : 2 : 8

Ox 2 : 100 : 13 : 5 : 5 : 5 : 7

C 1 : 100 : 2 : 1

Versuch 2

Das gleiche Tier wie in Versuch 1. Eine erhöhte Dosis von 5 ccm Sequestrenlösung wurde innerhalb 5 Minuten injiziert. Ebenfalls wurden vor und 15 min. nach Injektion Ausstriche angefertigt.

K 1 : 100 : 15 : 7 : 6 : 3 : 3

K 2 : 100 : 26 : 14 : 4 : 4 : 5

V 1 : 100 : 11 : 8 : 2 : 3 : 4

V 2 : 100 : 14 : 4 : 4 : 6 : 11

Ox 1 : 100 : 24 : 14 : 7 : 7 : 11

Ox 2 : 100 : 26 : 9 : 3 : 6 : 8

C 1 : 100 : 2 : 1

C 2 : 100 : 2 : 1

Versuch 3

3 1/2 kg schweres Kaninchen. 1 ccm Sequestren/kg Körpergewicht innerhalb 3 Minuten intravenös injiziert; um eventuelle Krampferscheinungen des Tieres zu verhindern, wird 0,5 ccm Calcium Sandoz nachgespritzt. Vor und nach Injektion werden wiederum Ausstriche angefertigt und je 2 ccm Citratblut zur Thrombocytenzählung entnommen.

Thrombocytenzahl vor Injektion: 230 000

Thrombocytenzahl nach Injektion: 193 750

V 1 : 100 : 25 : 14 : 12 : 12 : 17

V 2 : 100 : 30 : 21 : 11 : 11 : 12

V 3 : 100 : 22 : 14 : 8 : 10 : 11 (nach Calciuminjektion)

C 1 : 100 : 5 : 1 : 1

C 2 : 100 : 6 : 2 : 1

Das Ergebnis obiger Versuche zeigt im wesentlichen, daß keine deutliche Agglutinationsveränderung des Kapillar-, Venen-, Oxalat- und Citratblutes nach Injektion von Sequestren auftritt. Um das Verhalten der Thrombocytenzahl zu beobachten, stellten wir noch weitere Versuche an.

Versuch 4

3 1/2 kg schweres Kaninchen. 1 ccm Sequestren/kg Körpergewicht in der Zeit von 3 Minuten intravenös injiziert. Vor (1) und nach (2) Injektion je 2 ccm Citratblut zur Thrombocytenzählung entnommen.

Thrombocytenzahl 1 : 230 000
 " 2 : 230 000

Versuch 5

3 kg schweres Kaninchen. Vor Injektion von 1 ccm Sequestren/kg Körpergewicht wurden dem Tier 2 ccm Calcium Sandoz gespritzt. Zur Kontrolle von Thrombocytenzahl und -agglutination wurden 3 x 2 ccm Citratblut entnommen.

Thrombocytenzahl:

1. vor Calciuminjektion: 191 250
 2. nach " 182 500
 3. nach Sequ.-Injektion: 191 250

Das abgenommene Citratblut (1, 2, 3,) ließen wir im Eisschrank über Nacht sedimentieren. Am Morgen wurde das überstehende Plasma abgeschüttet und die abzentrifugierten Thrombocyten neu in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

Alle 3 Aufschwemmungen zeigten im mikroskopischen Tropfenpräparat keine wesentliche Agglutination.

Nach einmaligem Waschen in physiologischer NaCl-Lösung - 3000 U/min. 20 Minuten lang - und erneutem Aufschwemmen in Kochsalzlösung waren makroskopisch schon in allen 3 Röhrchen die nicht lösbaren Agglutinate zu sehen, welche sich auch mikroskopisch bestätigten.

Versuch 6

3 kg schweres Kaninchen. Versuch Nr. 5 wurde ohne vorausgehende Calciuminjektion wiederholt. Die Thrombocytenzahl war
 vor Injektion: 242 500
 nach Injektion von Sequ. 250 000

Die Agglutination nach Abzentrifugieren des Plasmas und Aufschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung war in beiden Citratproben gering, doch trat wiederum nach Waschen der Thrombocyten mit physiologischer NaCl-Lösung und Abzentrifugieren in der erneuten Aufschwemmung eine deutliche Agglutination zutage.

Zusammenfassend läßt sich über die in vivo Versuche mit Sequestren am Kaninchen folgendes sagen:

1. es tritt keine Veränderung der Agglutinogramme des Kapillar-, Venen-, Oxalat- und Citratblutes nach intravenöser Injektion von Sequestren auf.
2. Die Thrombocytenzahlen bleiben nach Injektion von Sequestren konstant.

Sequestren zeigte in vivo im Hinblick auf Thrombocytenagglutination und -zahl keinerlei Wirkung.

Die Ursache der Agglutinationszunahme der Thrombocyten nach Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung wurde hier nicht weiter untersucht.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Überprüfung der Thrombocytenagglutination nach dem Verfahren von B. ROVATTI konnte die wesentlich höhere Thrombocytenagglutinationsbereitschaft des Kapillarblutes gegenüber Nativvenenblut und andererseits die verringerte Agglutination in Inhibitorenblut unter Beweis gestellt werden.

Das Verfahren im Kapillarblut erwies sich als einigermaßen brauchbar, um eine stärker verminderte Agglutinationsbereitschaft bei Thrombocytopathien dann zu erfassen, wenn keine wesentliche Verminderung der Thrombocytenzahlen vorliegt. Eine Minderung der Agglutinationsbereitschaft bei Hämophilie A und B war anhand des verwendeten Verfahrens nicht festzustellen.

Mit dem neuentwickelten Zentrifugiertest zur Erfassung der Agglutinationsbereitschaft der Thrombocyten im Inhibitorplasma konnte eine Abhängigkeit dieser Agglutinationsbereitschaft von der Art und der Dosis des angewandten Heparinstoffes, von der Art des angewandten Inhibitors, sowie von der Individualität des Versuchstieres festgestellt werden.

Bei der Blutthrombokinasebildung im Test nach Biggs-Mac-Farlane konnte bei der Verwendung von gewaschenen Sequestren-Thrombocyten keine faßbare Agglutination gefunden werden. Die Intravenöse Injektion von Sequestren beim Kaninchen verminderte dessen Agglutinationsbereitschaft der Thrombocyten im Kapillarblutagglutinogrammverfahren nicht.

Die Arbeit wurde experimentell vom März 1955 bis April 1956 im Hämatologischen Labor der I. Med. Universitäts-Klinik München durchgeführt.

Herrn Privatdozent Dr. R. MARX danke ich für die Stellung des Themas sowie die Unterstützung und fachliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

LITERATUR

1. Braunsteiner H.: "Thrombopathie und Thrombasthenie" 1955; Verlag Urban u. Schwarzenberg, Wien, S. 13.
2. Marx F.: Hämostaseologie, Studien und Streiflichter zum Problemkreis der Hämostasis mit besonderer Berücksichtigung der Effektoren der 4 Phasen der Blutgerinnung, zugleich ein Beitrag zur Fämenzymtherapie. Habilitationsschrift, München, 1953.
3. Deutsch E.: "Thrombocytenfaktoren" aus Hämorrhagische Diathesen - Internationales Symposium - Wien 4./5. Febr. 1955, herausgegeben von Jürgens R. und Deutsch E. Springer-Verlag 55.
4. Rovatti B.: "Congresso della Soc. Ital. di Ematol.", Napoli, 1949.
5. Jürgens R. und Morawitz:
"Klinische und experimentelle Untersuchungen über Funktionen der Blutplättchen" (aus der Med. Univ.-Klinik Leipzig. - Direktor: Prof. Dr. Morawitz)
6. Astrup T. H.H.K. Flyger J. Gormsen:
"The anticoagulant activity and toxicity of dextran sulfate and a xylan polysulphuric acid." Biolog. Institut Carlsberg Foundation, Copenhagen, Dänemark, vom 9.3.1955. Scand. Journal of Clinical & Laboratory Investigation 1955. Vol. 7, No. 3

LEBENS LAUF

Am 16. Juni 1932 wurde ich als Tochter des Großkaufmanns Johann Pachtner und seiner Ehefrau Maria, geb. Niederreither, in München geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit trat ich im Frühjahr 1942 in die Städt. Oberrealschule für Mädchen in München-Pasing ein, welche ich bis zur Ablegung meiner Reifeprüfung im Juli 1950 besuchte.

Zunächst studierte ich zwei Semester Philosophie und Psychologie an der Universität München. Im Sommer-Semester 1952 ließ ich mich dort in der medizinischen Fakultät immatrikulieren und legte meine ärztliche Vorprüfung im Winter-Semester 1953/54 ab.

